

Aus dem Institut für Humangenetik der Philipps-Universität
Marburg (Lahn)
Direktor: Prof. Dr. med. G. G. Wendt

Statistische Befunde bei der Huntingtonschen Chorea
unter besonderer Berücksichtigung
der inter- und intrafamiliären Variabilität

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
in der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

Dorothea Drohm , geb. Berth
aus Magdeburg

Marburg 1967

Aus dem Institut für Humangenetik der Philipps-Universität
Marburg (Lahn)
Direktor: Prof. Dr. med. G. G. Wendt

Statistische Befunde bei der Huntingtonschen Chorea
unter besonderer Berücksichtigung
der inter- und intrafamiliären Variabilität

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
in der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

Dorothea Drohm , geb. Berth

aus Magdeburg

Marburg 1967



Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 9.5.1967

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof.Dr.Dr.H.Heuser

Referent: Prof.Dr.G.G.Wendt

Correferent: Prof.Dr.P.Ihm

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A) Einleitung	
1. Die Huntingtonsche Chorea	1
2. Ziel der Untersuchung	2
B) Material und Methoden	
1. Materialsammlung	5
2. Methoden der Auswertung	6
C) Ergebnisse	
I. Untersuchungen am Gesamtmaterial	
1. Erkrankungsalter	8
2. Sterbealter	17
3. Krankheitsdauer	22
II. Inter- und intrafamiliäre Variabilität	
1. Vergleich des Erkrankungsalters	31
a) Geschwister	33
b) Eltern-Kinder	61
2. Vergleich der Krankheitsdauer	
a) Geschwister	72
b) Eltern-Kinder	75
D) Diskussion	77
E) Zusammenfassung	82
F) Literaturverzeichnis	84
G) Anhang	



Digitized by the Internet Archive
in 2026

) EINLEITUNG

1.) Die Huntingtonsche Chorea

Die Chorea chronica progressiva, nach dem amerikanischen Arzt George Huntington, der die erste klassische Beschreibung dieser Krankheit lieferte, auch Huntingtonsche Chorea genannt, ist ein autosomal dominant vererbtes Leiden des Zentralnervensystems mit chronisch-progressivem Verlauf. Zum Ausbruch gelangt die Krankheit zumeist im mittleren Lebensalter.

Als Symptome stehen im Vordergrund die typischen extrapyramidalen Bewegungsstörungen, die sich in völlig regellosen, unwillkürlichen Bewegungen der Muskulatur von Gliedmaßen, Gesicht und auch des Rumpfes äußern.

Auffällig ist die Hypotonie der Muskulatur, so daß man von einem hyperkinetisch-hypotonen Zustandsbild spricht.

Neben diesen choreatischen Erscheinungen kommt es meist zu schweren geistig-seelischen Störungen, die den Grad einer schweren Demenz annehmen können.

Auch Psychosen werden im Verlauf der Chorea Huntington beobachtet. Nach mehr oder minder langer Krankheitsdauer kommt es fast immer zu einer schweren Kachexie, die dann zum Tode führt.

Schon HUNTINGTON wies 1872 auf drei Besonderheiten dieser Choreiform hin:

1. "..... wenn von den Eltern einer oder beide Zeichen der Krankheit dargeboten haben , so leiden von den Kindern regelmäßig eines oder auch mehrere daran, vorausgesetzt, daß sie das mittlere Alter erreichen. Gehen aber durch irgendeinen Zufall die Kinder ohne sie durchs Leben, so ist der Bann gebrochen, und die Enkel und Groß-enkel des zuerst Befallenen können sicher sein, daß sie von der Krankheit frei bleiben."

2. "... je mehr die Krankheit zunimmt, um so mehr sinkt die Intelligenz."
3. "... die dritte Eigentümlichkeit ist das Hervortreten als schwere Krankheit ausschließlich bei Erwachsenen, von einer Heilung oder wesentlichen Besserung habe ich bei dieser Form der Chorea nie gehört, bricht sie einmal aus, so führt sie auch zu einem schlimmen Ende."

Seit HUNTINGTONs Beschreibung sind zahlreiche Abweichungen von diesem typischen Krankheitsbild beobachtet worden.

Sind uns doch heute Formen dieser Krankheit ohne oder nur mit abortiven choreatischen Störungen, ohne Intelligenzdefekte oder auch typische Choreaerkrankungen mit Beginn im Kindes- oder Greisenalter bekannt.

Das anatomische Substrat (HALLERVORDEN, 1957) der Huntingtonschen Chorea stellt einen nicht entzündlichen, rein degenerativen Prozeß dar. Besonders stark sind das Striatum und die Hirnrinde befallen; man kann hier einen Ausfall der kleinen Zellen und eine erhebliche Zunahme der Gliakerne beobachten. Das Gehirn ist im allgemeinen atrophisch. Man findet eine symmetrische Erweiterung der Vorderhörner der Seitenventrikel, die durch die enorme Abflachung des Nucleus caudatus zustande kommt. Zumeist ist auch ein Hydrocephalus externus, wegen des Befallenseins der Hirnrinde - besonders der Stirnhirnrinde - vorhanden.

2.) Ziel der Untersuchung

Immer wieder wird der Kliniker von Choreatikern oder von choreagefährdeten Menschen um bestimmte Auskünfte gebeten. Besonders häufig werden die Fragen nach den Erkrankungschancen für Kinder von Choreatikern und nach dem voraussichtlichen Erkrankungsalter gefährdeter Personen gestellt. Hinsichtlich der Gefährdung der Kinder kann man nur aussagen, daß für jedes Kind eines Choreatikers eine Erkrankungs-

wahrscheinlichkeit von 50% besteht. Die Frage nach dem voraussichtlichen Erkrankungstermin läßt sich noch ungenauer beantworten. In zahlreichen Veröffentlichungen und auch in Kapitel CI₁ dieser Arbeit wird über das durchschnittliche Erkrankungsalter von Choreatikern ausführlich berichtet. Man könnte nun annehmen, daß durch das errechnete durchschnittliche Erkrankungsalter von 43,4 Jahren auch das Alter des wahrscheinlichen Krankheitsausbruches festgesetzt wäre. Das verhält sich aber keineswegs so. In Abbildung 1 ist die prozentuale Häufigkeit der Erkrankungsalter von 802 männlichen und weiblichen Choreatikern der Geburtsjahrgänge 1870 - 1899 in 5-Jahresgruppen dargestellt.

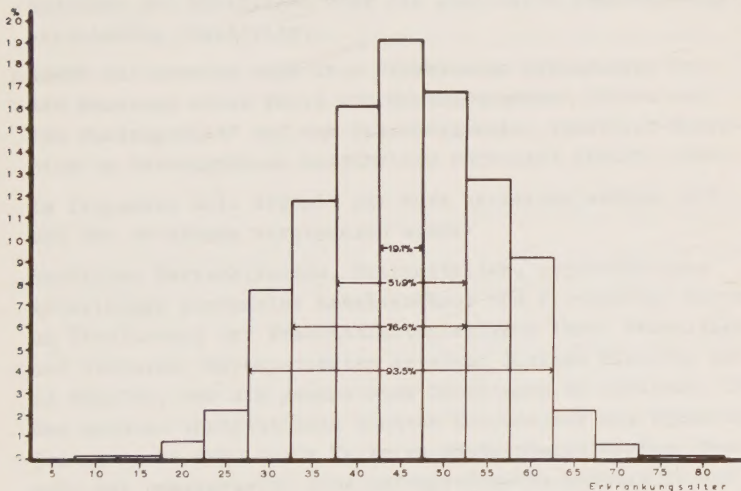


Abb. 1: Häufigkeit der Erkrankungsalter in-5-Jahresgruppen von 802 Choreatikern ($\sigma^7 + \varphi$) der Geburtsjahrgänge 1870-1899

Nur 19,1% Choreaerkrankter erkrankten tatsächlich im sogenannten durchschnittlichen Erkrankungsalter. Somit hat angesichts der weitreichenden Verteilung das ermittelte durchschnittliche Erkrankungsalter für eine ärztliche Prognose nur geringe Bedeutung.

Deshalb soll neben der Ermittlung der durchschnittlichen Werte für Erkrankungsalter, Sterbealter und Krankheitsdauer besonders die Frage nach einer intrafamiliären Korrelation des Erkrankungsalters bearbeitet werden. Lassen sich nämlich intrafamiliäre Beziehungen feststellen, so sind genauere prognostische Aussagen hinsichtlich des voraussichtlichen Erkrankungsalters eines Choreagefährdeten möglich.

M A T E R I A L U N D M E T H O D E N

1.) Materialsammlung

Am Marburger Institut für Humangenetik bemüht man sich unter Leitung von Herrn Professor Wendt seit mehreren Jahren um die Sammlung aller Fälle von Huntingtonscher Chorea im Bereich der Bundesrepublik. Unterstützt werden diese Bemühungen durch die deutsche Forschungsgemeinschaft und das Bundesgesundheitsministerium.

Alle Kranken, nicht nur derzeitige, sondern auch aus früheren Jahrgängen, werden mit ausführlichen Krankenblattauszügen und Unterlagen über die familiären Zusammenhänge karteimäßig registriert.

WENDT hat bereits 1959 über "Praktische Erfahrungen bei der Sammlung aller Fälle von Huntingtonscher Chorea aus dem Bundesgebiet" auf dem internationalen Genetiker-Symposium in Barsinghausen ausführlich referiert (WENDT, 1960).

Im folgenden soll deshalb nur kurz skizziert werden, wie bei der Erfassung vorgegangen wurde:

Sämtliche Nervenkliniken, Heilanstalten, psychiatrische Abteilungen kommunaler Krankenhäuser und Pflegeheime wurden um Überlassung der Krankenblattunterlagen ihrer derzeitigen und früheren Choreapatienten gebeten. Einigen Kliniken war es möglich, uns die gewünschten Unterlagen zu schicken. In den meisten Institutionen konnten Choreatiker aus früheren Zeiten nicht mehr durch Karteien festgestellt werden. Deshalb war unsererseits eine umfangreiche Sucharbeit in den Archiven der Kliniken und Anstalten nötig. Es mußten sämtliche vorhandenen Krankenblätter auf das Vorliegen einer Huntingtonschen Chorea geprüft werden. Da man in Rechnung ziehen muß, daß eine geringe Zahl von Choreatikern niemals stationär behandelt wird, haben wir alle praktizierenden

Nervenfachärzte und auch Gesundheitsämter um ihre Mitarbeit gebeten. Auf diese Weise wurden uns noch einige Choreatiker bekannt. Um die Chorea-Huntington-Patienten stammbaummäßig mit ihren Angehörigen zu erfassen, waren umfangreiche Anfragen an Einwohnermeldeämter, Standesämter, Bürgermeisterämter und soweit es sich um Daten vor 1870 handelte, auch an Pfarrämter nötig.

So bietet das Marburger Archiv am 1.1.1966 Unterlagen über 6111 choreatische Krankheitsfälle und deren gesunde bzw. noch gesunde Angehörige. Bei 4024 Fällen konnte die Diagnose Huntingtonsche Chorea mit Sicherheit gestellt werden. Die übrigen Fälle bedürfen noch einer genauen Überprüfung in diagnostischer und genealogischer Hinsicht. Bei einer ganzen Reihe von Fällen wird es nicht möglich sein endgültige Klärung zu erreichen, da wichtige Unterlagen, die infolge Kriegswirren verloren gingen oder im Zusammenhang mit der Euthanasieaktion vernichtet wurden, nicht mehr beschafft werden können.

2.) Methoden der Auswertung

Alle bekannt gewordenen Daten über Choreatiker und deren Familienangehörige wurden in einer von WENDT eingeführten Familienakte schriftlich fixiert. Im Anhang befindet sich das Muster einer solchen Akte.

Für alle Personen sind die Familiennummern in einer nach Familiennamen alphabetisch geordneten Leitkartei festgehalten. Dabei erfolgt bei Frauen die Anlage einer Karteikarte sowohl für den Geburtsnamen als auch für den Heiratsnamen. So konnte man jeder Zeit leicht nachprüfen, ob bei neu bekannt werdenden Fällen bereits Angehörige gleichen Namens durch unser Archiv erfaßt worden waren. Es gelang auf diese Weise viele "Einzelfälle" zu einer größeren Sippe zusammenzuführen.

Alle Angaben, für die eine statistische Auswertung ratsam schien, wurden auf Lochkarten übertragen. Mittels einer IBM-Fachzählsortiermaschine konnten sodann die Karten unter den verschiedensten Gesichtspunkten sortiert werden, um die interessierenden Informationen zu gewinnen.

In Kapitel CI dieser Arbeit werden Durchschnittswerte des Erkrankungsalters, des Sterbealters und der Krankheitsdauer für das Gesamtmaterial ermittelt. Die Durchschnittswerte sind aus dem arithmetischen Mittel aller entsprechenden Einzelwerte errechnet. Der Vergleich der Durchschnittswerte für das männliche und weibliche Geschlecht erfolgt im t-Test.

Durch den t-Test nach STUDENT wird die Signifikanz zweier Mittelwerte geprüft. Signifikanzberechnungen liegt die sogenannte "Null-Hypothese" zugrunde, d.h. man nimmt an, daß zwischen den beiden zu prüfenden Werten keine Unterschiede bestehen, bzw. daß vorhandene Unterschiede nur durch Zufall bedingt seien. Mittels geeigneter Rechnung, wie sie durch den t-Test gegeben ist, wird die "Null-Hypothese" entweder bestätigt oder abgelehnt. Man berechnet ein t (Rechengänge s.S. 14) und kann dann aus tabelliert vorliegenden Tafeln (PEARSON u. HARTLEY, 1966) einen P-Wert für die entsprechenden Freiheitsgrade entnehmen. P stellt dabei den Wahrscheinlichkeitsgrad der Zufallsbedingtheit dar und ist das Maß für die Signifikanz.

Im Kapitel CII werden vergleichende Untersuchungen zwischen choreatischen Geschwistern und zwischen choreatischen Eltern und ihren kranken Kindern durchgeführt.

Eine geeignete Methode, die in der Lage ist, eine vorhandene Gesamtvariabilität in ihre Variationsursachen aufzuspalten, stellt die Varianzanalyse nach FISHER dar. Ausführlich wird über diese Methode auf Seite 38 gesprochen werden.

C) E R G E B N I S S E

I.) UNTERSUCHUNGEN AM GESAMTMATERIAL

1.) Das durchschnittliche Erkrankungsalter bei der Huntingtonschen Chorea

Die exakte Bestimmung des Erkrankungsalters bei der Huntingtonschen Chorea stößt manchmal auf Schwierigkeiten. In vielen Krankenblättern wird der Erkrankungsbeginn oft mit dem Beginn der choreatischen Störung gleichgesetzt. Daß es sich keineswegs immer so verhält, wird durch viele Fälle von Chorea bewiesen, die bereits vor dem Auftreten typischer choreatischer Symptome durch psychische oder neurologische Abnormitäten auffällig werden. Wir sind deshalb in der Definition des Erkrankungsalters PANSE gefolgt: "Als Beginn des Leidens ist nicht das erstmalige Erkennen der choreatischen Störungen angesetzt worden, sondern jeweils das erste Hervortreten von psychischen oder neurologischen Auffälligkeiten, die rückschauend bereits als Ausdruck des choreatischen Prozesses angesehen werden mußten" (PANSE, 1942).

Über das durchschnittliche Erkrankungsalter bei der Chorea Huntington gibt es zahlreiche Veröffentlichungen. Hier seien nachfolgend die Ergebnisse aus größeren umfassenden Arbeiten zusammengestellt (Tab. 1).

Eigene Untersuchungen am Gesamtmaterial ergeben einen durchschnittlichen Wert von 39,52 Jahren, der als arithmetisches Mittel aus Erkrankungsaltern von 1674 Chorea-Huntington-Patienten errechnet wurde. Dieser Wert paßt sich den vorgenannten gut an. WENDT, LANDZETTEL u. UNTERREINER (1959) haben ausführlich beschrieben, daß diese Werte nicht das durchschnittliche Erkrankungsalter bei der Huntingtonschen Chorea darstellen, sondern nur das durch-

A u t o r	Zahl der Fälle	durchschnittliches Erkrankungsalter in Jahren
Davenport u. Muncey (1916)	138	37,8
Entres (1921)	323	38,1
Hughes (1925)	135	37,1
Bell (1934)	460	35,51
Panse (1942)	446	37,15
Zolliker (1949)	120	40,5
Ørbeck (1954)	109	39,8
Reed (1958)	204	35,30

Tab. 1: Durchschnittliches Erkrankungsalter bei der
Huntingtonschen Chorea

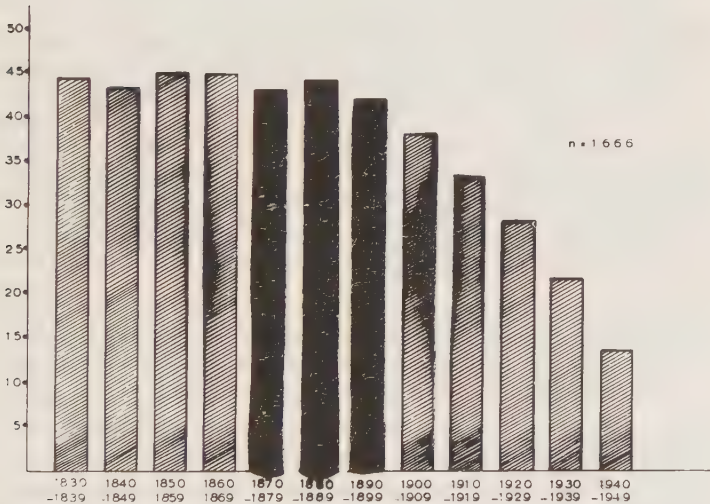


Abb. 2: Durchschnittliches Erkrankungsalter der zwischen
1830 und 1949 geborenen Choreatiker, geordnet nach
Geburtsjahrzehnten

schnittliche Erkrankungsalter derjenigen Fälle, die von den jeweiligen Verfassern verwendet wurden. Alle Autoren benutzen das gesamte ihnen zur Verfügung stehende Material. Das bedeutet aber, daß Früherkrankungen aus Jahrgängen, die dem Erhebungszeitpunkt nahe liegen, mit berücksichtigt wurden, während Späterkrankungen der Erfassung entgingen, da diese zur Zeit der Erhebung noch gesund waren. Somit sind alle diese durchschnittlichen Werte zu niedrig, da sie verhältnismäßig zu viele Früherkrankungen enthalten. Die Abbildung 2 veranschaulicht, daß die durchschnittlichen Erkrankungsalter, wenn man sie nach Geburtsjahrzehnten der Choreatiker ordnet, ab Geburtsjahr 1900 kontinuierlich abfallen und zwar aus dem vorher genannten Grunde.

WENDT et al. legten deshalb für die Berechnung des Erkrankungsalters alle Fälle aus einem bestimmten Geburtszeitraum zugrunde. Als hinsichtlich ihrer Erkrankungschance sogenannte "abgeschlossene Geburtsjahrgänge" wurden die Jahrgänge 1870 - 1899 für die Berechnung ausgewählt. Aus 762 Fällen hat WENDT dann ein durchschnittliches Erkrankungsalter von 43,97 Jahren ermittelt.

Da unser Material ständig vermehrt wurde, erhöhte sich auch der Anteil der Choreatiker aus den Geburtsjahrgängen 1870 - 1899. Eine neue Berechnung aus nunmehr 802 Fällen ergab ein Erkrankungsalter von 43,39 Jahren. Dieses Ergebnis weicht kaum von dem erstgenannten ab.

Vergleicht man nun den Wert von 43,39 Jahren mit dem vorher am Gesamtmaterial errechneten Erkrankungsalter von 39,52 Jahren, so wird durch die Differenz von 3,87 Jahren die Größe des Fehlers des durchschnittlichen Erkrankungsalters demonstriert, der entsteht, wenn man Choreatiker aus "nicht abgeschlossenen Geburtsjahrgängen" mit in die Rechnung einbezieht. Für die folgenden Berechnungen werden nur Choreatiker aus "abgeschlossenen Geburtsjahrgängen" benutzt.

Betrachtet man das durchschnittliche Erkrankungsalter getrennt nach Geschlechtern, so ergibt sich folgendes Bild: Für Männer der Geburtsjahrgänge 1870-1899 ($n = 369$) beträgt der Durchschnitt 43,91 Jahre, für Frauen ($n = 433$) 42,94 Jahre. Ob die Differenz von fast einem Jahr statistisch bedeutsam ist, soll mittels "t-Test" geprüft werden.

Zunächst wurde in beiden Kollektiven geprüft, ob eine Normalverteilung vorliegt, da der "t-Test" streng nur bei normalverteilten Werten Gültigkeit besitzt.

Zu diesem Zweck müssen die Summenprozentkurven der Erkrankungsalter mit der Summenkurve zur Gauss-Verteilung verglichen werden. Tabelle 2 zeigt die Verteilung des Erkrankungsalters getrennt für das männliche und weibliche Geschlecht. Es sind keine erheblichen Unterschiede feststellbar. Die Konstruktion der zu prüfenden Kurve erfolgte an dem in 5-Jahresgruppen gegliederten Material aus den Werten, die für die prozentuale kumulative Häufigkeit angegeben sind (Treppenkurve). Die Integrale für die Gauss'sche Summenfunktion liegen tabelliert vor und befinden sich in PEARSON u. HARTLEY: Biometrika tables for statisticians.

Die Abbildungen 3 und 4 zeigen deutlich, daß sich sowohl für das männliche als auch für das weibliche Geschlecht die Verteilungskurve der Erkrankungsalter gut an die theoretische Kurve anpaßt. Die Voraussetzung für den "t-Test" ist also gegeben.

Tabelle 3 gibt den Rechengang und das Ergebnis des "t-Testes" wieder. Für die Berechnung der Mittelwerte und Streuungen wurden die Originalwerte der einzelnen 5-Jahresgruppen herangezogen.

Das Resultat von $0,20 > P > 0,10$ macht deutlich, daß hinsichtlich des durchschnittlichen Erkrankungsalters zwischen dem männlichen und dem weiblichen Geschlecht kein signifikanter Unterschied besteht. Man kann somit für alle Choreatiker der Geburtsjahrgänge 1870-1899 ein gemeinsames durchschnittliches Erkrankungsalter von 43,39 Jahren angeben.

Erkrankungs- alter in Jahren	♂ (n = 369)			♀ (n = 433)			♂ + ♀ (n = 802)	
	absolute Mäufigkeit	prozentuale Mäufigkeit	prozentuale kumulative Mäufigkeit	absolute Mäufigkeit	prozentuale Mäufigkeit	prozentuale kumulative Mäufigkeit	absolute Mäufigkeit	prozentuale kumulative Mäufigkeit
1 - 5	0	0	0	0	0	0	0	0
6 - 10	0	0	0	1	0,23	0,23	1	0,12
11 - 15	0	0	0	1	0,23	0,46	1	0,12
16 - 20	4	1,08	1,08	2	0,46	0,92	6	0,75
21 - 25	8	2,17	3,25	11	2,54	3,46	19	2,37
26 - 30	26	7,05	10,30	36	8,31	11,77	62	7,73
31 - 35	39	10,57	20,87	56	12,93	24,70	95	11,85
36 - 40	62	16,80	37,67	67	15,47	40,17	129	16,08
41 - 45	73	19,78	57,45	80	18,48	58,65	153	19,08
46 - 50	55	14,91	72,36	79	18,24	76,89	134	16,71
51 - 55	48	13,01	85,37	55	12,70	89,59	103	12,84
56 - 60	39	10,57	95,94	35	8,08	97,67	74	9,23
61 - 65	10	2,71	98,65	8	1,85	99,52	18	2,24
66 - 70	3	0,81	99,46	2	0,46	99,98	5	0,62
71 - 75	1	0,27	99,73	0	0	99,98	1	0,12
76 - 80	1	0,27	100,00	0	0	99,98	1	0,12

Tab. 2: Verteilung des Erkrankungsalters bei Chorea-tikern der Geburtsjahrgänge 1870 - 1899

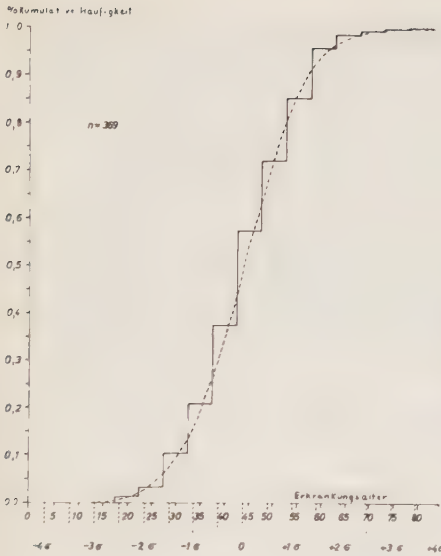


Abb. 3: Prüfung auf Normalverteilung der Erkrankungsalter von männlichen Chorea-tikern der Geburtsjahrgänge 1870-1899

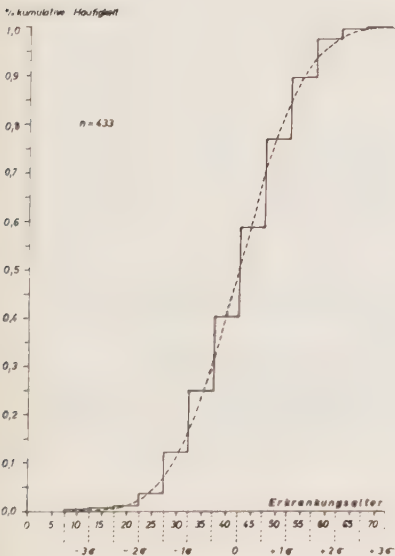


Abb. 4: Prüfung auf Normalverteilung der Erkrankungsalter von weiblichen Chorea-tikern der Geburtsjahrgänge 1870-1899

	σ^2	φ
Zahl der Fälle	$n_1 = 369$	$n_2 = 433$
durchschnittliches Erkrankungsalter (arithmetisches Mittel)	$\bar{x}_1 = 43,91$	$\bar{x}_2 = 42,94$
Varianz	$s_1^2 = 104,18$	$s_2^2 = 99,17$
Standardabweichung	$s_1 = 10,21$	$s_2 = 9,96$
Gemeinsame Standardabweichung für $\sigma^2 + \varphi$	$s_{1+2} = 10,08$	
Differenz der arithmetischen Mittel	$\bar{x}_1 - \bar{x}_2 = 0,97$	
Streuung der Differenz der arithmetischen Mittel	$s_{1+2} \cdot \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}} = 0,71$	
Freiheitsgrade	$(n_1 - 1) + (n_2 - 1) = 800$	
t	$\frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{s_{1+2} \cdot \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}} = \frac{0,97}{0,71} = 1,37$	
P	$0,20 > P > 0,10$	

Tab. 3: Vergleich des durchschnittlichen Erkrankungsalters im t-Test für männliche und weibliche Choreaerkrankte der Geburtsjahrgänge 1870-1899

Von größerer klinischer und eugenischer Bedeutung als das durchschnittliche Erkrankungsalter ist das Hauptgefährdungs-
alter. Bekanntlich umfaßt bei einer Normalverteilung

der Mittelwert	$\pm 1\sigma$	68,27%	aller Werte
der Mittelwert	$\pm 2\sigma$	95,45%	aller Werte
der Mittelwert	$\pm 3\sigma$	99,73%	aller Werte

Die gemeinsame Verteilungskurve für Männer und Frauen ist in Abbildung 5 dargestellt. Bei einem Mittelwert von 43,39 Jahren und $s = 10,08$ Jahre würden 68% der Patienten zwischen dem 33. und 53. Lebensjahr erkranken und 95% der Patienten zwischen dem 23. und 63. Lebensjahr.

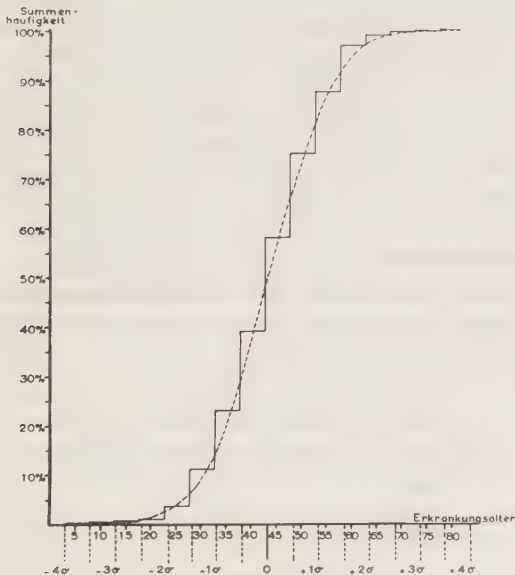


Abb. 5: Prüfung auf Normalverteilung der Erkrankungsalter für männliche und weibliche Choreatiker der Geburtsjahrgänge 1870-1899

Diese sehr große Variationsbreite läßt erkennen, wie schwierig es für einen beratenden Arzt ist, aus dem durchschnittlichen Erkrankungsalter und den Hauptgefährdungszonen Aussagen von prognostischer Bedeutung zu machen.

Um das voraussichtliche Erkrankungsalter eines Choreagefährdeten etwas genauer bestimmen zu können, werden die Untersuchungen über die intra- und interfamiliäre Variabilität in Kapitel CII durchgeführt.

Es soll an dieser Stelle auf einen Einwand von KOCH (1966) eingegangen werden. KOCH schreibt: "Eine vergleichende Betrachtung des WENDT'schen Krankengutes mit dem von PANSE (1942) läßt erkennen, daß bei WENDT, LANDZETTEL u. UNTERREINER Frühformen fast vollständig fehlen, die Spätfälle dagegen wesentlich stärker vertreten sind." Daß zwischen unserem Material und dem von PANSE ein echter Unterschied besteht, liegt klar auf der Hand. Hat doch PANSE, der das gesamte ihm zur Verfügung stehende Krankengut für seine Berechnungen benutzte und sich nicht auf bestimmte Geburtsjahrgänge beschränkte, fälschlicherweise in seinem Material zu viele Frühfälle und zu wenig Spätfälle. Er berücksichtigte früherkrankende Choreatiker aus dem Erhebungszeitpunkt naheliegenden Jahrgängen, während Späterkrankungen seiner Erfassung entgingen, da diese zur Zeit der Erhebung noch gesund waren.

Durch Abbildung 5 wird außerdem deutlich gemacht, daß in unserem Material die Früh- und Späterkrankungen ungefähr gleiche Häufigkeit besitzen, von einem Überwiegen der Spätfälle kann keine Rede sein.

2.) Das Sterbealter bei der Huntingtonschen Chorea

Auch für die Berechnung des durchschnittlichen Sterbealters ist das zur Verfügung stehende Material von 2375 Fällen nicht geeignet. Der Durchschnittswert von 52,19 Jahren demonstriert nicht das tatsächliche Sterbealter von Choreatikern.

WENDT, SOLTH u. LANDZETTEL (1961) stellten an 1574 Fällen eine ständige Abnahme des Sterbealters von 60,21 Jahren bei den vor 1841 Geborenen, bis auf 42,35 Jahre bei den nach 1900 geborenen Choreatikern fest. Am neusten erweiterten Material können diese Werte bestätigt werden. Daß es sich dabei um kein echtes Absinken des Sterbealters handelt, ist verständlich. Während aus den älteren Geburtsjahrgängen hauptsächlich Kranke mit hohem Sterbealter zur Erfassung gelangten, werden in den jüngeren Geburtsjahrgängen nur Frühsterbende erfaßt sein, da die spätsterbenden Choreatiker dieser Jahrgänge noch am Leben sind.

Wir müssen also auch für die Berechnung des durchschnittlichen Sterbealters bei der Huntingtonschen Chorea auf "abgeschlossene Geburtsjahrgänge" zurückgreifen.

Die zwischen 1870 und 1889 geborenen Choreatiker wurden deshalb für die Bestimmung ausgewählt, weil einerseits die jüngsten Choreatiker dieser Jahrgänge praktisch alle verstorben sind und andererseits auch die ältesten erfaßt wurden, wenn sie früh verstarben.

Nach dem hier Dargelegten ist es verständlich, daß das an unserem Material errechnete durchschnittliche Sterbealter von Choreatikern höher liegt, als das der früheren Untersuchungen, die jeweils das gesamte zur Verfügung stehende Material zur Auswertung benutzten.

LANDZETTEL (1961) hat am WENDTschen Material für 449 Fälle der Geburtsjahrgänge 1870 - 1889 ein durchschnittliches Sterbealter von 55,88 Jahren errechnet. Der aus eigenen

neuen Berechnungen für 759 Choreatiker derselben Geburtsjahrgänge gewonnene Wert von 56,58 Jahren weicht kaum davon ab.

Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse verschiedener Autoren im Vergleich zu den eigenen Untersuchungen.

A u t o r	♂		Zahl der Fälle	♀
	Zahl der Fälle	durchschnittl. Sterbealter in Jahren		durchschnittl. Sterbealter in Jahren
Bell (1934)	191	53,55	158	52,59
Panse (1942)	247	52,24	226	52,15
Zolliker (1949)	143	54,5 (♂♀)		
Reed (1958)	125	53,05	137	54,11
eigene Untersuchungen	390	56,59	369	56,56

Tab. 4: Durchschnittliches Sterbealter bei der Huntingtonschen Chorea

Ein Geschlechtsunterschied ist für das durchschnittliche Sterbealter nicht feststellbar. Ergebnisse des t-Testes sind in Tabelle 5 wiedergegeben.

Auch die Verteilung des Sterbealters zeigt keine auffälligen Unterschiede, wie aus Tabelle 6 zu ersehen ist. Sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Choreatikern sind die Sterbealter normal verteilt. (s. Abb.6 und Abb.7)

	σ^2	σ
Zahl der Fälle	$n_1 = 390$	$n_2 = 369$
durchschnittliches Sterbealter	$\bar{x}_1 = 56,59$	$\bar{x}_2 = 56,56$
Varianz	$s_1^2 = 111,44$	$s_2^2 = 104,94$
Standardabweichung	$s_1 = 10,56$	$s_2 = 10,25$
gemeinsame Standardabweichung für $\sigma^2 + \sigma$	$s_{1+2} = 10,41$	
Differenz der arithmetischen Mittel	$\bar{x}_1 - \bar{x}_2 = 0,03$	
Streuung der Differenz der arithmetischen Mittel	$s_{1+2} \cdot \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}} = 0,76$	
Freiheitsgrade	$(n_1 - 1) + (n_2 - 1) = 757$	
t	$\frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{s_{1+2} \cdot \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}} = \frac{0,03}{0,76} = 0,04$	
P	$> 0,9$	

Tab. 5: Vergleich des durchschnittlichen Sterbealters für männliche und weibliche Choreaerkrankter der Geburtsjahrgänge 1870-1889 im t-Test

Sterbealter in Jahren	♂ (n = 390)				♀ (n = 369)				♂ + ♀ (n = 759)			
	absolute Häufigkeit	prozentuale Häufigkeit	prozentuale kumulative Häufigkeit		absolute Häufigkeit	prozentuale Häufigkeit	prozentuale kumulative Häufigkeit		absolute Häufigkeit	prozentuale Häufigkeit	prozentuale kumulative Häufigkeit	
21 - 25	2	0,51	0,51		0	0	0		2	0,26	0,26	
26 - 30	3	0,77	1,28		0	0	0		3	0,40	0,66	
31 - 35	8	2,05	3,33		8	2,17	2,17		16	2,11	2,77	
36 - 40	13	3,33	6,66		15	4,07	6,24		28	3,69	6,46	
41 - 45	32	8,21	14,87		35	9,49	15,73		67	8,83	15,29	
46 - 50	42	10,77	25,64		43	11,65	27,38		85	11,20	26,49	
51 - 55	73	18,72	44,36		63	17,07	44,45		136	17,92	44,41	
56 - 60	71	18,21	62,57		66	17,89	62,34		137	18,05	62,46	
61 - 65	69	17,69	80,26		65	17,62	79,96		134	17,65	80,11	
66 - 70	38	9,74	90,00		46	12,47	92,43		84	11,07	91,18	
71 - 75	30	7,69	97,69		17	4,61	97,04		47	6,19	97,37	
76 - 80	8	2,05	99,74		10	2,71	99,75		18	2,37	99,74	
81 - 85	1	0,26	100,00		1	0,27	100,02		2	0,26	100,00	

Tab. 6: Verteilung des Sterbealters bei Choreatikern der Geburtsjahrgänge 1870 - 1889

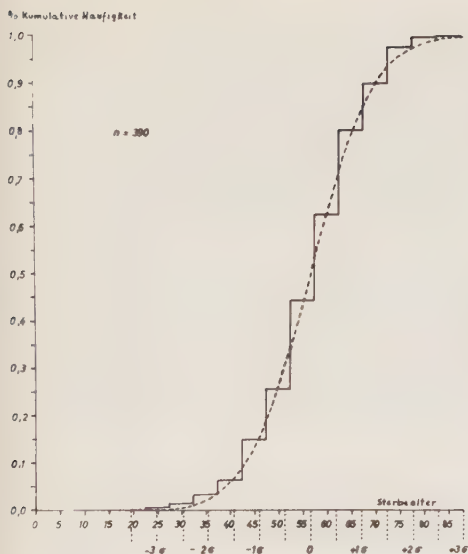


Abb.6: Prüfung auf Normalverteilung der Sterbealter von männlichen Chorea-tikern der Geburtsjahrgänge 1870-1889

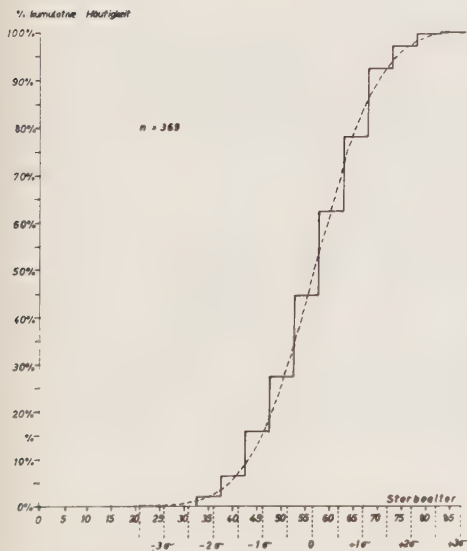


Abb.7: Prüfung auf Normalverteilung der Sterbealter von weiblichen Chorea-tikern der Geburtsjahrgänge 1870-1889

3.) Die Krankheitsdauer bei der Huntingtonschen Chorea

Die Zeitspanne zwischen dem Erkrankungsbeginn und dem Tode eines Choreatikers stellt die Krankheitsdauer dar. Für die Berechnung der durchschnittlichen Krankheitsdauer gelten dieselben Überlegungen wie sie für das Erkrankungsalter und das Sterbealter angestellt wurden. Auch hier muß man deshalb auf "abgeschlossene Geburtsjahrgänge" zurückgreifen. Die zwischen 1870 und 1889 geborenen Choreatiker wurden für die Bestimmung der durchschnittlichen Krankheitsdauer ausgewählt. LANDZETTEL (1961) hat am WENDT'schen Material für diese Jahrgänge eine durchschnittliche Krankheitsdauer von 13,22 Jahren errechnet ($n = 263$). Eigene Untersuchungen am neuesten Material ($n = 421$) ergaben 12,68 Jahre. Der Unterschied ist nicht erheblich.

Wie der Vergleich mit den Untersuchungen anderer Autoren zeigt (Tab. 7), ist unser Wert niedriger bzw. liegt an der unteren Grenze dieser Durchschnittswerte.

A u t o r	Zahl der Fälle	Geschlecht	durchschnittliche Krankheitsdauer in Jahren
Hughes (1925)	96	♂ + ♀	16,1
Bell (1934)	204	♂ + ♀	13,72
Panse (1942)	143	♂	13,87
	128	♀	13,05
Zolliker (1949)	?	♂ + ♀	14,0
Reed (1958)	65	♂	15,87
	88	♀	15,93

Tab. 7: Durchschnittliche Krankheitsdauer bei der Huntingtonschen Chorea

Dies ist erklärlich, da auch hier verhältnismäßig zu viele Frühfälle erfaßt sein werden, wenn Fälle aus "nicht abgeschlossenen Geburtsjahrgängen" berücksichtigt wurden. Zudem haben bekanntlich früherkrankende Choreatiker meist eine längere Krankheitsdauer als späterkrankende. Eine negative Korrelation zwischen dem Erkrankungsalter und der Krankheitsdauer konnten WENDT, LANDZETTEL u. SOLTH (1960) nachweisen.

Betrachtet man die durchschnittliche Krankheitsdauer getrennt nach Geschlechtern, so ergibt sich folgendes Bild:

Für männliche Choreatiker ($n = 219$) beträgt der Durchschnittswert 12,02 Jahre, für weibliche Choreatiker ($n = 202$) 13,40 Jahre.

Es erhebt sich nun die Frage, ob die Differenz von 1,38 Jahren einen echten Unterschied zwischen den Geschlechtern darstellt. Zunächst wurde die Verteilung der Krankheitsdauer festgestellt (Tab. 8) und aus den Ergebnissen die Prüfung auf Normalverteilung vorgenommen (Abb. 8 und 9).

Sowohl für männliche als auch für weibliche Choreatiker paßt sich die empirische Summenprozentkurve nicht sehr gut an die theoretische Kurve an. So verläuft die Treppenkurve im Anfang zu steil und am Ende zu flach. Außerdem ist die Kurve links verkürzt und rechts erheblich verlängert. Bei genauer Betrachtung der Verteilung gelangt man zu der Erkenntnis, daß dieses Verhalten der Kurve eine Verfälschung darstellt, die durch einige Fälle von extrem langer Krankheitsdauer hervorgerufen wird. Läßt man diese Extremwerte (Krankheitsdauer von mehr als 35 Jahren) aus, so fallen vier Fälle von insgesamt 421 fort. Aus dem nur minimal verringerten Material wurde dann erneut die kumulative Summenhäufigkeit mit der theoretischen Verteilung verglichen (Tab. 9, Abb. 10 und 11). Für beide Geschlechter konnte nunmehr eine annähernd gute Anpassung der Kurven erzielt werden, wenn auch weiterhin die Gruppen mit kürzerer Krankheits-

Krankheits- dauer in Jahren	♂ (n = 219)			♀ (n = 202)			♂ + ♀ (n = 421)		
	absolute Mäufigkeit	prozentuale Mäufigkeit	prozentuale kumulative Mäufigkeit	absolute Mäufigkeit	prozentuale Mäufigkeit	prozentuale kumulative Mäufigkeit	absolute Mäufigkeit	prozentuale Mäufigkeit	prozentuale kumulative Mäufigkeit
1 + 2	6	2,74	2,74	1	0,50	0,50	7	1,66	1,66
3 + 4	13	5,94	8,68	6	2,97	3,47	19	4,51	6,17
5 + 6	20	9,13	17,81	9	4,46	7,93	29	6,88	13,05
7 + 8	21	9,59	27,40	29	14,36	22,29	50	11,88	24,93
9 + 10	31	14,16	41,56	22	10,89	33,18	53	12,59	37,52
11 + 12	38	17,35	58,91	33	16,34	49,52	71	16,86	54,38
13 + 14	26	11,87	70,78	32	15,84	65,36	58	13,78	68,16
15 + 16	22	10,05	80,83	17	8,42	73,78	39	9,26	77,42
17 + 18	16	7,31	88,14	17	8,42	82,20	33	7,84	85,26
19 + 20	10	4,57	92,71	14	6,93	89,13	24	5,70	90,96
21 + 22	7	3,20	95,91	6	2,97	92,10	13	3,09	94,05
23 + 24	1	0,46	96,37	7	3,47	95,57	8	1,90	95,95
25 + 26	5	2,28	98,65	1	0,50	96,07	6	1,43	97,38
27 + 28	2	0,91	99,56	4	1,98	98,05	6	1,43	98,81
29 + 30	-	-	99,56	1	0,50	98,55	1	0,24	99,05
31 + 32	-	-	99,56	-	-	98,55	-	-	99,05
33 + 34	-	-	99,56	-	-	98,55	-	-	99,05
35 + 36	-	-	99,56	-	-	98,55	-	-	99,05
37 + 38	-	-	99,56	3	1,49	100,04	3	0,71	99,76
39 + 40	-	-	99,56	-	-	100,04	-	-	99,76
47 + 48	1	0,46	100,02	-	-	100,04	1	0,24	100,00

Tab. 8.: Verteilung der Krankheitsdauer bei Choreatikern der Geburtsjahrgänge 1870 - 1889

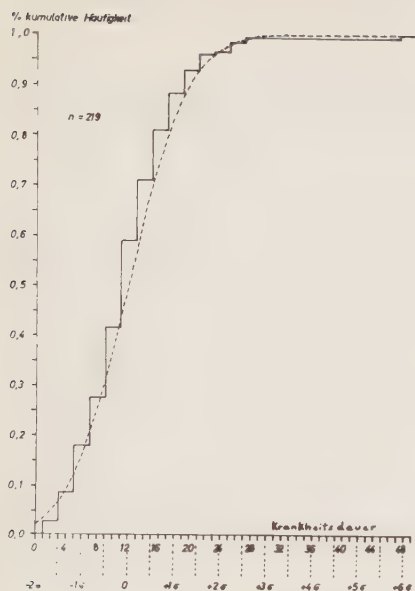


Abb. 8: Prüfung auf Normalverteilung der Krankheitsdauer von männlichen Chorea-kranken der Geburtsjahrgänge 1870-1889

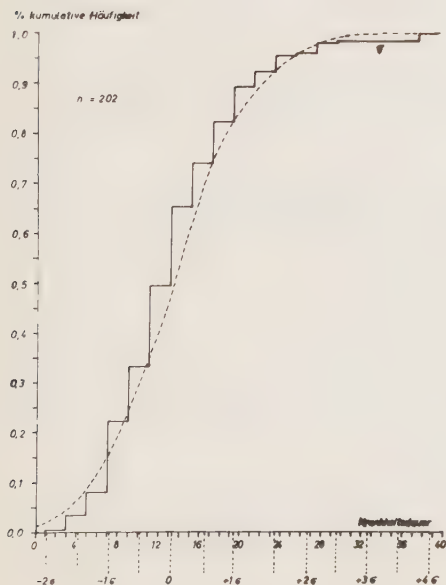


Abb. 9: Prüfung auf Normalverteilung der Krankheitsdauer von weiblichen Chorea-kranken der Geburtsjahrgänge 1870-1889

Krankheits- dauer in Jahren	♂ (n = 218)			♀ (n = 199)			♂ + ♀ (n = 417)		
	absolute Häufigkeit	prozentuale Häufigkeit	kumulative prozentuale Häufigkeit	absolute Häufigkeit	prozentuale Häufigkeit	kumulative prozentuale Häufigkeit	absolute Häufigkeit	prozentuale Häufigkeit	kumulative prozentuale Häufigkeit
1 + 2	6	2,75	2,75	1	0,50	0,50	7	1,68	1,68
3 + 4	13	5,96	8,71	6	3,02	3,52	19	4,56	6,24
5 + 6	20	9,17	17,88	9	4,52	8,04	29	6,95	13,19
7 + 8	21	9,63	27,51	29	14,57	22,61	50	11,99	25,18
9 + 10	31	14,22	41,73	22	11,06	33,67	53	12,71	37,89
11 + 12	38	17,43	59,16	33	16,58	50,25	71	17,03	54,92
13 + 14	26	11,93	71,09	32	16,08	66,33	58	13,91	68,83
15 + 16	22	10,09	81,18	17	8,54	74,87	39	9,35	78,18
17 + 18	16	7,34	88,52	17	8,54	83,41	33	7,91	86,09
19 + 20	10	4,59	93,11	14	7,04	90,45	24	5,76	91,85
21 + 22	7	3,21	96,32	6	3,02	93,47	13	3,12	94,97
23 + 24	1	0,46	96,78	7	3,52	96,99	8	1,92	96,89
25 + 26	5	2,29	99,07	1	0,50	97,46	6	1,44	98,33
27 + 28	2	0,92	99,99	4	2,01	99,50	6	1,44	99,77
29 + 30	-	-	99,99	1	0,50	100,00	1	0,24	100,01

Tab. 9: Verteilung der Krankheitsdauer bei Chorea-attacken der Geburtsjahrgänge 1870 - 1889 nach Fortfall von 4 Fällen mit extrem langer Krankheitsdauer

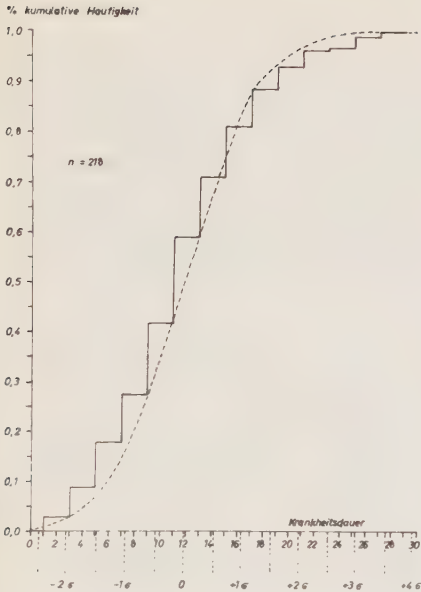


Abb. 10: Korrigierte Verteilungskurve der Krankheitsdauer von männlichen Chorea-kranken der Geburtsjahrgänge 1870-1889

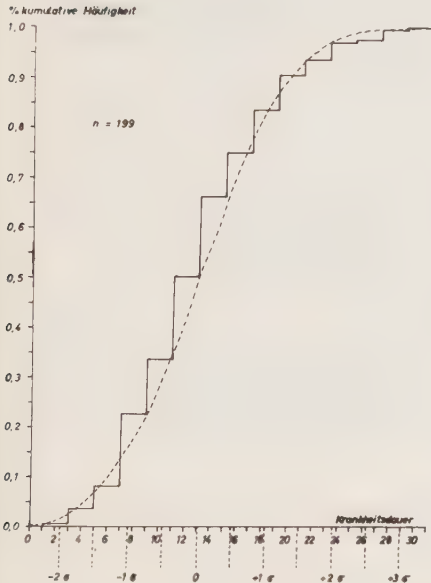


Abb. 11: Korrigierte Verteilungskurve der Krankheitsdauer von weiblichen Chorea-kranken der Geburtsjahrgänge 1870-1889

dauer etwas stärker vertreten sind; bei männlichen Choreatikern etwas mehr als bei den weiblichen, wie aus der anfänglichen Steilheit der Treppenkurve zu ersehen ist. Man kann demnach angeben, daß die Werte für die Krankheitsdauer bei beiden Geschlechtern annähernd normal verteilt sind. Die Voraussetzung zum t-Test ist also noch gegeben. Tabelle 10 zeigt den Rechengang und das Ergebnis des Vergleiches der durchschnittlichen Krankheitsdauer für männliche und weibliche Choreatiker.

Das Resultat von $P \approx 0,02$ deutet zwar darauf hin, daß für unser Material geringe Unterschiede der durchschnittlichen Krankheitsdauer bei Männern und Frauen vorhanden sind, jedoch kann die Differenz von 1,38 Jahren nicht als statistisch gesichert gelten. Daß das Ergebnis von $P \approx 0,02$ statistisch wenig oder sogar keine Bedeutung hat, wird deutlich, wenn man statt der durchschnittlichen Differenz von 1,38 Jahren, die ja nur einen Schätzwert der wahren Differenz darstellt, das Konfidenzintervall (Vertrauensintervall) angibt, d.h. die obere und untere Grenze des Intervalles, in welchem der wahre Wert der Differenz zu finden ist. Bekanntlich fallen bei Normalverteilung 99% der Stichprobenmittel in den Bereich $\bar{x} \pm 2,58s_{\bar{x}}$ ($\bar{x}$ = Mittelwert, $s_{\bar{x}}$ = Streuung des Mittelwertes), das entspricht einem P-Wert von 0,01.

Aus den in Tabelle 10 errechneten Werten kann man das Vertrauensintervall, in welchem sich der wahre Mittelwert der Differenz befindet, bestimmen. Folgender Konfidenzbereich wird für die wahre Differenz der durchschnittlichen Krankheitsdauer errechnet:

$$\bar{x} \pm 2,58s_{\bar{x}} = 1,38 \pm 2,58 \cdot 0,59 = 1,38 \pm 1,42$$

$$\text{Konfidenzintervall} = (-0,04, 2,80)$$

	σ^2	σ
Zahl der Fälle	$n_1 = 219$	$n_2 = 202$
durchschnittliche Krankheitsdauer	$\bar{x}_1 = 12,02$	$\bar{x}_2 = 13,40$
Varianz	$s_1^2 = 36,02$	$s_2^2 = 36,89$
Standardabweichung	$s_1 = 6,00$	$s_2 = 6,07$
Gemeinsame Standardabweichung für $\sigma^2 + \sigma$	$s_{1+2} = 6,04$	
Differenz der arithmetischen Mittel	$\bar{x}_1 - \bar{x}_2 = 1,38$	
Streuung der Differenzen der arithmetischen Mittel	$s_{1+2} \cdot \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}} = 0,59$	
Freiheitsgrade	$(n_1 - 1) + (n_2 - 1) = 419$	
t	$\frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{s_{1+2} \cdot \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}} = \frac{1,38}{0,59} = 2,34$	
P	$\approx 0,02$	

Tab. 10: Vergleich der durchschnittlichen Krankheitsdauer im t-Test für männliche und weibliche Choreatiker der Geburtsjahrgänge 1870-1889

Da der niedrigste Grenzwert ($-0,04$) im negativen Bereich, also unter 0 liegt, der obere ($+2,80$) im positiven Bereich, kommen sowohl positive als auch negative Differenzen in Frage. Da jedoch $-0,04 \approx 0$ und das Vertrauensintervall wesentlich größer als die geschätzte Differenz ist, so kann diese Differenz nicht als statistisch gesichert gelten.

Der geringfügige Unterschied in der durchschnittlichen Krankheitsdauer für Männer und Frauen läßt sich erklären durch das geringe Überwiegen der männlichen Choreatiker in den Klassen mit kurzer Krankheitsdauer. Diese Unterschiede hinsichtlich der Verteilung der Krankheitsdauer haben jedoch keinerlei Bedeutung, da mittels χ^2 -Test keine Abweichungen gesichert werden konnten.

Es ist deshalb die Aussage berechtigt, daß sich männliche und weibliche Choreatiker hinsichtlich der Krankheitsdauer nicht unterscheiden. Demnach kann eine gemeinsame durchschnittliche Krankheitsdauer von 12,68 Jahren für alle Choreatiker der Geburtsjahrgänge 1870-1889 angegeben werden.

II.) DIE INTRA- UND INTERFAMILIÄRE VARIABILITÄT

1.) Vergleich des Erkrankungsalters

Bei der genauen Durchsicht unserer Krankenblattunterlagen von Chorea-Huntington-Patienten hat man den Eindruck, daß das Krankheitsbild bei Verwandten oft sehr ähnlich ist. Besonders auffällig ist der häufig in das gleiche Lebensalter fallende Erkrankungsbeginn. Es wäre von großer praktischer Bedeutung zu wissen, ob es ein familienspezifisches Erkrankungsalter gibt.

Wie bereits im einleitenden Kapitel dargelegt wurde, ist es für den beratenden Arzt oft sehr schwer, Aussagen über den voraussichtlichen Erkrankungsstermin eines Choreagefährdeten zu machen. Ich darf hier nochmals auf Abbildung 1 hinweisen, die die große Variationsbreite des Erkrankungsbeginnes kenntlich macht. Nur ungefähr 20% der Choreatiker erkranken tatsächlich im "durchschnittlichen Erkrankungsalter" zwischen 41 und 45 Jahren, während bei 75% aller Choreatiker die Krankheit zwischen dem 31. und 55. Lebensjahr zum Ausbruch kommt. Für den einzelnen Betroffenen haben diese Werte wenig Aussagekraft. Es wäre daher wünschenswert, wenn man aus der Kenntnis einer genauen Familienanamnese die Hauptgefährdungszonen für den Ausbruch der Chorea enger begrenzen könnte.

Es soll deshalb am Erkrankungsalter die intra- und interfamiliäre Korrelation in den folgenden Abschnitten untersucht werden. Zu diesem Zwecke werden Geschwister und Eltern und ihre Kinder hinsichtlich ihres Erkrankungsalters miteinander verglichen.

Zunächst sei jedoch ein Überblick über die vorhandene Literatur zu diesem Thema gegeben:

Schon ENTRES (1921) schreibt: "... bei nicht wenigen

Huntington-Chorea-Familien hat man den Eindruck als ob für die einzelnen Familien die Gefährdungszone ziemlich eng begrenzt und konstant sei, wobei das Ausbruchsalter unter den verschiedenen Familien weit differieren könne."

Positive Korrelationen für das Erkrankungsalter zwischen Geschwistern und Eltern und Kindern errechnete BELL (1934) anhand von Literaturfällen. Sie gibt gemeinsame Korrelationskoeffizienten für Geschwister- und Eltern-Kind-Beziehungen an, die zwischen 0,50 und 0,64 liegen. Allerdings geht die Berechnungsart nicht aus der Arbeit hervor. Wahrscheinlich sind die Eltern-Kind-Korrelationen nach der BRAVAIS-PEARSONschen Formel berechnet ($n = 153$), während für die Geschwister-Korrelationen eine symmetrische Korrelationstabelle konstruiert wurde, aus welcher dann der Intraclass-Korrelationskoeffizient berechnet worden sein muß. Ob die angegebenen 221 Geschwisterpaare (?) auch wirklich Paare sind, oder ob auch aus Geschwisterschaften mit mehreren Kranken die Geschwister paarweise gruppiert wurden, läßt sich nicht eindeutig erkennen. Die Werte sind also nicht zum Vergleich geeignet. Auch dürfte es sich bei BELL um eine Interessantheitsauslese handeln, da nur Literaturfälle bearbeitet wurden und zudem verwendete BELL auch solche Geschwisterschaften, in denen noch nicht alle Geschwister das Hauptgefährdungsalter erreicht haben.

PANSE (1942) beschäftigte sich ebenfalls mit dem Problem der Korrelation der Erkrankungsalter von Eltern und Kindern. Er errechnete an 103 Elter-Kind-Paaren einen Korrelationskoeffizienten nach BRAVAIS von $r = +0,66$. An anderer Stelle schreibt er: "Die Erkrankungsalter liegen in einigen Geschwisterschaften nahe beieinander." Er geht aber auf diesen Befund bei Geschwistern nicht näher ein.

In jüngster Zeit haben REED und CHANDLER (1958) in Michigan die Frage des ähnlichen Erkrankungsalters bei Geschwistern mittels Varianzanalyse untersucht. Ihr Ergebnis zeigt

diesbezüglich positive, wenn auch schwache Beziehungen ($0,05 > P > 0,01$). Leider gibt REED keine genaue Aufschlüsselung seines Materials bekannt. Man muß annehmen, daß REED auch Einzelfälle mit berücksichtigt hat, da man anders seine errechneten Freiheitsgrade (seine Freiheitsgrade "innerhalb der Gruppen" sind stets kleiner als die "zwischen den Gruppen"), nicht erklären kann. REED hat seine Choreatiker von einem Stichtag (1.4.1940) aus ermittelt und die Geschwisterschaften bis 1956, also während 16 Jahren, verfolgt. Das Geschwisterschaftsmaterial ist hinsichtlich des Erkrankungsalters als vollständig anzusehen.

Bei Stammbaumuntersuchungen größeren Umfanges fiel auch OEPEN (1966) eine Ähnlichkeit des Erkrankungsalters und Sterbealters bei Geschwistern, seltener bei Eltern und Kindern auf.

a) Vergleich des Erkrankungsalters bei Geschwistern

Ordnet man unsere gesamten Choreatiker nach ihrer Zugehörigkeit zu Geschwisterschaften, so kann aus Tabelle 11 entnommen werden, daß sich die 2776 Choreatiker mit Geschwistern auf 1563 Geschwisterschaften verteilen.

Zahl der Choreatiker pro Geschwisterschaft	Anzahl der Ge- schwisterschaften	Zahl der Chorea- tiker insgesamt
1	763	763
2	530	1060
3	175	525
4	63	252
5	18	90
6	12	72
7	2	14
Insgesamt	1563	2776

Tab. 11: Vorkommen von Chorea Huntington in Geschwisterschaften

Für die Berechnung der Zusammenhänge des Erkrankungsalters bei Geschwistern wurden alle Fälle aus "abgeschlossenen Geburtsjahrgängen" ausgewählt. Außerdem wurden auch Daten von Kranken jüngerer Geburtsjahrgänge benutzt, wenn nachgewiesen wurde, daß aus dieser Geschwisterschaft niemand mehr erkranken konnte, z.B. wenn von zwei Geschwistern bereits beide erkrankt, oder von drei Geschwistern zwei erkrankt und ein Geschwister verstorben war.

Zur Auswertung stand dann folgendes Material zur Verfügung (Tab. 12).

Zahl der Choreatiker pro Geschwisterschaft	Anzahl der Geschwisterschaften	Zahl der Choreatiker insgesamt
2	235	470
3	56	168
4	12	48
5	4	20
6	1	6
insgesamt	308	712

Tab. 12: Anzahl der choreatischen Geschwisterschaften mit bekanntem Erkrankungsalter

Die Originalzahlen der Erkrankungsalter für die einzelnen Geschwisterschaften befinden sich im Anhang.

Zunächst wurde versucht, den Zusammenhang zwischen dem Erkrankungsbeginn bei Geschwistern graphisch darzustellen.

Abbildung 12 zeigt den Vergleich der Erkrankungsalter von 235 Geschwisterschaften mit zwei Kranken. Es wurde jeweils das jüngere Geschwister zu dem älteren in Beziehung gesetzt.

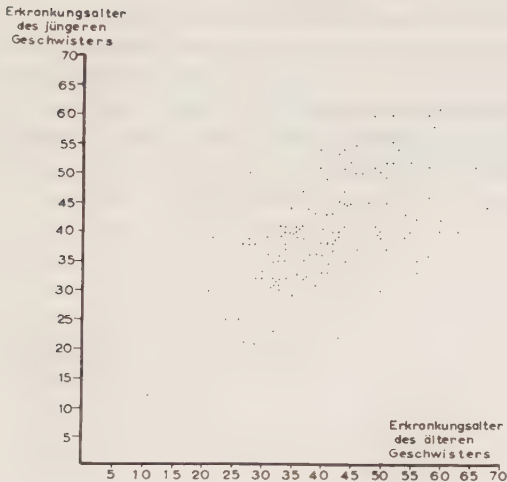


Abb. 12: Vergleich der Erkrankungsalter von 235 Geschwisterschaften mit je 2 choreatischen Geschwistern

Betrachtet man die entstandene Punktwolke, so zeigt die deutliche diagonale Anordnung der Punkte, daß eine positive Korrelation vorliegt. Je mehr die Anordnung von einer Diagonalen abweicht, um so geringer ist auch der Grad der Verbundenheit. Der nach BRAVAIS-PEARSON berechnete Korrelationskoeffizient beträgt $+0,57$. Der graphischen Tafel für die Sicherungsgrenzen des Korrelationskoeffizienten nach KOLLER kann man entnehmen, daß der Zusammenhang statistisch gesichert ist.

Es taucht nun die Frage auf, ob für beliebige, nicht verwandte Choreatiker eine Korrelation der Erkrankungsalter vorgetäuscht werden könne, da ja immerhin drei-

viertel aller Choreatiker zwischen dem 31. und 55. Lebensjahr erkranken. Es wurden deshalb aus dem Material von Abbildung 12 Zufallspaare gebildet und die so gewonnenen Erkrankungsalter gegeneinander aufgetragen. Die Bildung der Zufallspaare erfolgte durch Trennung der Geschwisterpaare und durch willkürliche Rekombination der Einzeldaten zu Paaren. Abbildung 13 zeigt den Vergleich von 235 Zufallspaaren.

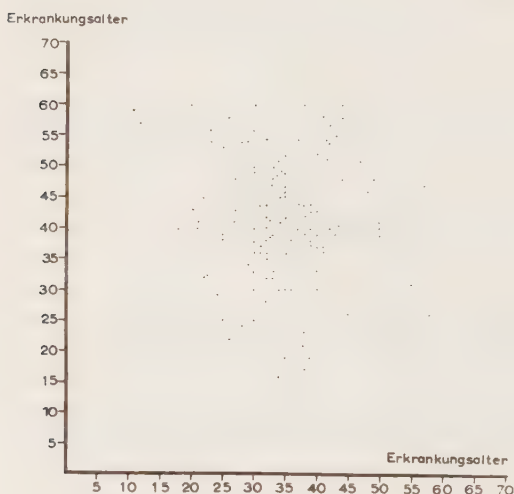


Abb. 13: Vergleich der Erkrankungsalter von 235 Zufallspaaren

Hier ist klar zu erkennen, daß keine bzw. eine geringe in die entgegengesetzte Richtung gehende Korrelation vorliegt. Der Wert $r = -0,14$ ist statistisch nicht signifikant. Eine Korrelation der Erkrankungsalter für Zufallspaare läßt sich also nicht nachweisen.

Wenn bisher nur von zwei kranken Geschwistern die Rede war, so sollen in der folgenden Darstellung auch die Informationen aus Geschwisterschaften mit drei und mehr Kranken berücksichtigt werden. Abbildung 14 zeigt den Vergleich der Erkrankungsalter in 73 Geschwisterschaften, die mindestens drei Kranke umfassen. Es wurde jedes Geschwister zu jedem aus seiner Geschwisterschaft in Beziehung gesetzt und so eine künstliche Vermehrung der Paare auf 295 vorgenommen. Auch hier ist eine deutliche positive Korrelation erkennbar.

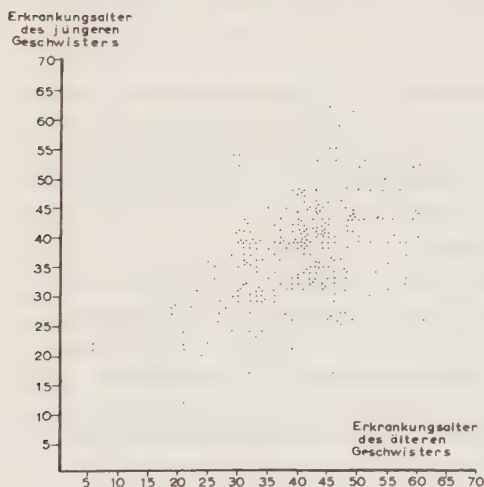


Abb. 14: Vergleich der Erkrankungsalter in 73 Geschwisterschaften, die drei und mehr Geschwister umfassen

Auf die Berechnung des Korrelationskoeffizienten sei verzichtet, da, wollte man für alle Geschwisterschaften einen gemeinsamen r -Wert angeben, nur die Errechnung des Intraclass-Korrelationskoeffizienten in Frage käme. Dieser jedoch setzt bei der Berechnung jedes Geschwister zu jedem in Beziehung und verursacht somit eine Vermehrung der Paare. Geschwisterschaften mit mehreren Kranken werden also viele Paare liefern. Zudem weist die statistische Beurteilung des Intraclass-Korrelationskoeffizienten erhebliche Mängel auf:

Die Grenzen nach unten sind ungenau, da der theoretische Wert -1 niemals errechnet werden kann und außerdem auch positive Werte unterschiedliche Genauigkeit zeigen. Dieser r -Wert würde nicht mehr aussagen, als man ohnehin schon aus der Anordnung der Punktwolke ersehen kann. Diese läßt nur die positive Korrelation des Erkrankungsalters von Geschwistern erkennen. Sie zeigt auch, daß die Korrelation nicht sehr streng ist, sondern eine Streuung aufweist. Diese Streuung zahlenmäßig zu erfassen und sie auf ihre statistische Bedeutsamkeit zu prüfen, ist mit der Methode der Varianzanalyse möglich.

Durch die Varianzanalyse nach FISHER wird die Totalvarianz eines Merkmales einer Population in ihre einzelnen Komponenten zerlegt, d.h. eine vorhandene Gesamtvariabilität wird nach den Variationsursachen aufgespalten. Zwei aus einer Untersuchung gewonnene Standardabweichungen werden miteinander verglichen. Es wird geprüft, ob bestehende Differenzen häufiger und stärker sind als dies aus Zufalls- oder Fehlergründen möglich wäre.

In diesem Fall soll also die Gesamtvarianz des Geschwisterchaftsmaterials in die Varianz innerhalb der Geschwisterschaften und die Varianz zwischen den Geschwisterschaften zerlegt werden. Die Varianz (s^2) wird durch das Quadrat der mittleren Abweichungen der Einzelwerte vom Mittelwert dargestellt.

$$(1) \quad s^2 = \frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{N - 1}$$

Dabei steht x_i für den Einzelwert, $\bar{x}$ für den Mittelwert und N für die Zahl der Beobachtungen.

Zunächst errechnet man die Summen der quadratischen Abweichungen. Da die Summen der Abweichungsquadrate eine additive Eigenschaft haben, gilt folgende Formel:

$$(2) \quad \sum_{i=1}^r \sum_{k=1}^{n_i} (x_{ik} - \bar{x})^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{k=1}^{n_i} (x_{ik} - \bar{x}_i)^2 + \sum_{i=1}^r n_i (\bar{x}_i - \bar{x})^2$$

Q_T
 Q_I
 Q_Z

$\bar{x}$ = Gesamtmittelwert aller Beobachtungen

$\bar{x}_i$ = Mittelwert der i-ten Gruppe

x_{ik} = k-ter Wert der i-ten Gruppe

n_i = Zahl der Beobachtungen der i-ten Gruppe

Q_T = Summe der quadratischen Abweichungen aller Einzelwerte vom Gesamtmittel (= Summe der Abweichungsquadrate insgesamt = total)

Q_I = Summe der quadratischen Abweichungen der Einzelwerte in einer Gruppe vom Mittelwert dieser Gruppe (= Summe der Abweichungsquadrate innerhalb der Gruppen)

Q_Z = Summe der quadratischen Abweichungen zwischen den Gruppenmitteln und dem Gesamtmittel (= Summe der Abweichungsquadrate zwischen den Gruppen)

Es ist üblich, nur die Gesamtsumme der Abweichungsquadrate und die Summe der Abweichungsquadrate zwischen den

Gruppen zu bestimmen und die Summe der Abweichungsquadrate innerhalb der Gruppen durch Subtraktion der beiden vorher genannten Summen.

Die Berechnung der Abweichungsquadrate kann man sich erheblich vereinfachen durch Umwandlung der Formeln. Man errechnet nicht die Mittelwerte, sondern pro Gruppe die Summe der Quadrate der Einzelwerte, die Summe der Einzelwerte und das Quadrat der Summe der Einzelwerte und summiert dann die Spalten für alle Gruppen mit gleichem Umfang.

z.B.

x_1 x_2	$x_1^2 + x_2^2$	$x_1 + x_2$	$(x_1 + x_2)^2$
2 4	20	6	36
3 2	13	5	25
4 2	20	6	36
$N=2 \cdot 3=6$ $n_1 = 2$	$\sum = 53$ $= A$	$\sum = 17$ $= B$	$\sum = 97$ $= C$

Dann erhält man die Gesamtsumme der Abweichungsquadrate durch folgende Rechnung:

$$(3) \quad Q_T = A - \frac{B^2}{N}$$

und die Summe der Abweichungsquadrate zwischen den Gruppen ($=Q_Z$)

$$(4) \quad Q_Z = \frac{C}{n_1} - \frac{B^2}{N}$$

und die Summe der Abweichungsquadrate innerhalb der Gruppe ($=Q_I$)

$$(5) \quad Q_I = Q_T - Q_Z$$

Durch Division dieser berechneten Summen der Abweichungsquadrate durch die entsprechenden Freiheitsgrade erhält man dann die Schätzungen für s^2 :

$$s_I^2 = \frac{Q_I}{v_I} \quad \text{und} \quad s_Z^2 = \frac{Q_Z}{v_Z},$$

wobei sich die Freiheitsgrade v_I, v_Z aus

$$(6) \quad \begin{aligned} v_I &= N - r && \text{(innerhalb der Gruppen)} \\ v_Z &= r - 1 && \text{(zwischen den Gruppen) ergeben.} \end{aligned}$$

Dabei steht N für die Gesamtzahl aller Beobachtungen und r für die Zahl der Gruppen.

Nun kann man die Varianzen innerhalb und zwischen den Gruppen miteinander vergleichen und prüfen, ob sie statistisch signifikant voneinander abweichen.

Man bildet dazu ein Verhältnis $F = \frac{s_Z^2}{s_I^2}$.

Die Werte für F bei v_I und v_Z Freiheitsgraden sind tabelliert, und man kann der Tafel den P -Wert entnehmen (PEARSON u. HARTLEY: Tafel 18).

In diesem Fall soll also geprüft werden, ob sich die Streuung des Erkrankungsalters innerhalb der Geschwistergruppen von der Streuung zwischen den Geschwistergruppen, d.h. Streuung der Gruppenmittel um das Gesamtmittel, unterscheidet.

Zunächst soll jedoch untersucht werden, ob das Geschlecht der Geschwister den Ausbruch der Chorea beeinflussen könnte.

Huntington-Chorea-Familien hat man den Eindruck als ob für die einzelnen Familien die Gefährdungszone ziemlich eng begrenzt und konstant sei, wobei das Ausbruchsalter unter den verschiedenen Familien weit differieren könne."

Positive Korrelationen für das Erkrankungsalter zwischen Geschwistern und Eltern und Kindern errechnete BELL (1934) anhand von Literaturfällen. Sie gibt gemeinsame Korrelationskoeffizienten für Geschwister- und Eltern-Kind-Beziehungen an, die zwischen 0,50 und 0,64 liegen. Allerdings geht die Berechnungsart nicht aus der Arbeit hervor. Wahrscheinlich sind die Eltern-Kind-Korrelationen nach der BRAVAIS-PEARSONSchen Formel berechnet ($n = 153$), während für die Geschwister-Korrelationen eine symmetrische Korrelationstabelle konstruiert wurde, aus welcher dann der Intraclass-Korrelationskoeffizient berechnet worden sein muß. Ob die angegebenen 221 Geschwisterpaare (?) auch wirklich Paare sind, oder ob auch aus Geschwisterschaften mit mehreren Kranken die Geschwister paarweise gruppiert wurden, läßt sich nicht eindeutig erkennen. Die Werte sind also nicht zum Vergleich geeignet. Auch dürfte es sich bei BELL um eine Interessantheitsauslese handeln, da nur Literaturfälle bearbeitet wurden und zudem verwendete BELL auch solche Geschwisterschaften, in denen noch nicht alle Geschwister das Hauptgefährdungsalter erreicht haben.

PANSE (1942) beschäftigte sich ebenfalls mit dem Problem der Korrelation der Erkrankungsalter von Eltern und Kindern. Er errechnete an 103 Elter-Kind-Paaren einen Korrelationskoeffizienten nach BRAVAIS von $r = +0,66$. An anderer Stelle schreibt er: "Die Erkrankungsalter liegen in einigen Geschwisterschaften nahe beieinander." Er geht aber auf diesen Befund bei Geschwistern nicht näher ein.

In jüngster Zeit haben REED und CHANDLER (1958) in Michigan die Frage des ähnlichen Erkrankungsalters bei Geschwistern mittels Varianzanalyse untersucht. Ihr Ergebnis zeigt

diesbezüglich positive, wenn auch schwache Beziehungen ($0,05 > P > 0,01$). Leider gibt REED keine genaue Aufschlüsselung seines Materials bekannt. Man muß annehmen, daß REED auch Einzelfälle mit berücksichtigt hat, da man anders seine errechneten Freiheitsgrade (seine Freiheitsgrade "innerhalb der Gruppen" sind stets kleiner als die "zwischen den Gruppen"), nicht erklären kann. REED hat seine Choreatiker von einem Stichtag (1.4.1940) aus ermittelt und die Geschwisterschaften bis 1956, also während 16 Jahren, verfolgt. Das Geschwisterschaftsmaterial ist hinsichtlich des Erkrankungsalters als vollständig anzusehen.

Bei Stammbaumentersuchungen größeren Umfanges fiel auch OEPEN (1966) eine Ähnlichkeit des Erkrankungsalters und Sterbealters bei Geschwistern, seltener bei Eltern und Kindern auf.

a) Vergleich des Erkrankungsalters bei Geschwistern

Ordnet man unsere gesamten Choreatiker nach ihrer Zugehörigkeit zu Geschwisterschaften, so kann aus Tabelle 11 entnommen werden, daß sich die 2776 Choreatiker mit Geschwistern auf 1563 Geschwisterschaften verteilen.

Zahl der Choreatiker pro Geschwisterschaft	Anzahl der Ge- schwisterschaften	Zahl der Chorea- tiker insgesamt
1	763	763
2	530	1060
3	175	525
4	63	252
5	18	90
6	12	72
7	2	14
Insgesamt	1563	2776

Tab. 11: Vorkommen von Chorea Huntington in
Geschwisterschaften

Für die Berechnung der Zusammenhänge des Erkrankungsalters bei Geschwistern wurden alle Fälle aus "abgeschlossenen Geburtsjahrgängen" ausgewählt. Außerdem wurden auch Daten von Kranken jüngerer Geburtsjahrgänge benutzt, wenn nachgewiesen wurde, daß aus dieser Geschwisterschaft niemand mehr erkranken konnte, z.B. wenn von zwei Geschwistern bereits beide erkrankt, oder von drei Geschwistern zwei erkrankt und ein Geschwister verstorben war.

Zur Auswertung stand dann folgendes Material zur Verfügung (Tab. 12).

Zahl der Choreatiker pro Geschwisterschaft	Anzahl der Geschwisterschaften	Zahl der Choreatiker insgesamt
2	235	470
3	56	168
4	12	48
5	4	20
6	1	6
insgesamt	308	712

Tab. 12: Anzahl der choreatischen Geschwisterschaften mit bekanntem Erkrankungsalter

Die Originalzahlen der Erkrankungsalter für die einzelnen Geschwisterschaften befinden sich im Anhang.

Zunächst wurde versucht, den Zusammenhang zwischen dem Erkrankungsbeginn bei Geschwistern graphisch darzustellen.

Abbildung 12 zeigt den Vergleich der Erkrankungsalter von 235 Geschwisterschaften mit zwei Kranken. Es wurde jeweils das jüngere Geschwister zu dem älteren in Beziehung gesetzt.

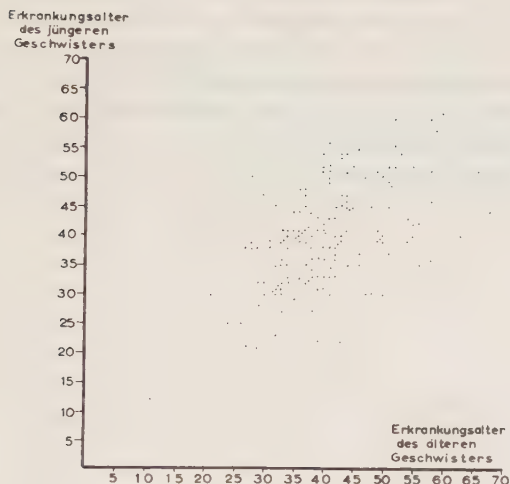


Abb. 12: Vergleich der Erkrankungsalter von 235 Geschwisterschaften mit je 2 choreatischen Geschwistern

Betrachtet man die entstandene Punktwolke, so zeigt die deutliche diagonale Anordnung der Punkte, daß eine positive Korrelation vorliegt. Je mehr die Anordnung von einer Diagonalen abweicht, um so geringer ist auch der Grad der Verbundenheit. Der nach BRAVAIS-PEARSON berechnete Korrelationskoeffizient beträgt $+0,57$. Der graphischen Tafel für die Sicherungsgrenzen des Korrelationskoeffizienten nach KOLLER kann man entnehmen, daß der Zusammenhang statistisch gesichert ist.

Es taucht nun die Frage auf, ob für beliebige, nicht verwandte Choreatiker eine Korrelation der Erkrankungsalter vorgetäuscht werden könne, da ja immerhin drei-

viertel aller Choreatiker zwischen dem 31. und 55. Lebensjahr erkrankten. Es wurden deshalb aus dem Material von Abbildung 12 Zufallspaare gebildet und die so gewonnenen Erkrankungsalter gegeneinander aufgetragen. Die Bildung der Zufallspaare erfolgte durch Trennung der Geschwisterpaare und durch willkürliche Rekombination der Einzeldaten zu Paaren. Abbildung 13 zeigt den Vergleich von 235 Zufallspaaren.

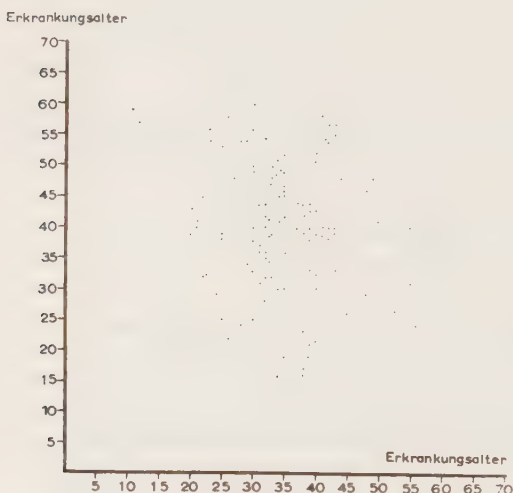


Abb. 13: Vergleich der Erkrankungsalter von
235 Zufallspaaren

Hier ist klar zu erkennen, daß keine bzw. eine geringe in die entgegengesetzte Richtung gehende Korrelation vorliegt. Der Wert $r = -0,14$ ist statistisch nicht signifikant. Eine Korrelation der Erkrankungsalter für Zufallspaare läßt sich also nicht nachweisen.

Wenn bisher nur von zwei kranken Geschwistern die Rede war, so sollen in der folgenden Darstellung auch die Informationen aus Geschwisterschaften mit drei und mehr Kranken berücksichtigt werden. Abbildung 14 zeigt den Vergleich der Erkrankungsalter in 73 Geschwisterschaften, die mindestens drei Kranke umfassen. Es wurde jedes Geschwister zu jedem aus seiner Geschwisterschaft in Beziehung gesetzt und so eine künstliche Vermehrung der Paare auf 295 vorgenommen. Auch hier ist eine deutliche positive Korrelation erkennbar.

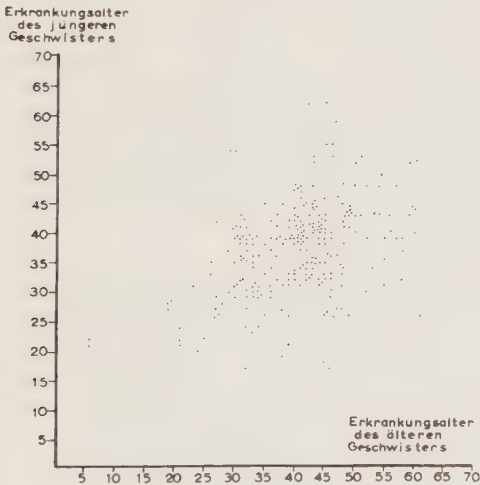


Abb. 14: Vergleich der Erkrankungsalter in 73 Geschwisterschaften, die drei und mehr Geschwister umfassen

Auf die Berechnung des Korrelationskoeffizienten sei verzichtet, da, wollte man für alle Geschwisterschaften einen gemeinsamen r -Wert angeben, nur die Errechnung des Intraclass-Korrelationskoeffizienten in Frage käme. Dieser jedoch setzt bei der Berechnung jedes Geschwister zu jedem in Beziehung und verursacht somit eine Vermehrung der Paare. Geschwisterschaften mit mehreren Kranken werden also viele Paare liefern. Zudem weist die statistische Beurteilung des Intraclass-Korrelationskoeffizienten erhebliche Mängel auf:

Die Grenzen nach unten sind ungenau, da der theoretische Wert -1 niemals errechnet werden kann und außerdem auch positive Werte unterschiedliche Genauigkeit zeigen. Dieser r -Wert würde nicht mehr aussagen, als man ohnehin schon aus der Anordnung der Punktwolke ersehen kann. Diese läßt nur die positive Korrelation des Erkrankungsalters von Geschwistern erkennen. Sie zeigt auch, daß die Korrelation nicht sehr streng ist, sondern eine Streuung aufweist. Diese Streuung zahlenmäßig zu erfassen und sie auf ihre statistische Bedeutsamkeit zu prüfen, ist mit der Methode der Varianzanalyse möglich.

Durch die Varianzanalyse nach FISHER wird die Totalvarianz eines Merkmales einer Population in ihre einzelnen Komponenten zerlegt, d.h. eine vorhandene Gesamtvariabilität wird nach den Variationsursachen aufgespalten. Zwei aus einer Untersuchung gewonnene Standardabweichungen werden miteinander verglichen. Es wird geprüft, ob bestehende Differenzen häufiger und stärker sind als dies aus Zufalls- oder Fehlergründen möglich wäre.

In diesem Fall soll also die Gesamtvarianz des Geschwisterchaftsmaterials in die Varianz innerhalb der Geschwisterschaften und die Varianz zwischen den Geschwisterschaften zerlegt werden. Die Varianz (s^2) wird durch das Quadrat der mittleren Abweichungen der Einzelwerte vom Mittelwert dargestellt.

$$(1) \quad s^2 = \frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{N - 1}$$

Dabei steht x_i für den Einzelwert, $\bar{x}$ für den Mittelwert und N für die Zahl der Beobachtungen.

Zunächst errechnet man die Summen der quadratischen Abweichungen. Da die Summen der Abweichungsquadrate eine additive Eigenschaft haben, gilt folgende Formel:

$$(2) \quad \sum_{i=1}^r \sum_{k=1}^{n_i} (x_{ik} - \bar{x})^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{k=1}^{n_i} (x_{ik} - \bar{x}_i)^2 + \sum_{i=1}^r n_i (\bar{x}_i - \bar{x})^2$$

Q_T
 Q_I
 Q_Z

$\bar{x}$ = Gesamtmittelwert aller Beobachtungen

$\bar{x}_i$ = Mittelwert der i -ten Gruppe

x_{ik} = k -ter Wert der i -ten Gruppe

n_i = Zahl der Beobachtungen der i -ten Gruppe

Q_T = Summe der quadratischen Abweichungen aller Einzelwerte vom Gesamtmittel (= Summe der Abweichungsquadrate insgesamt = total)

Q_I = Summe der quadratischen Abweichungen der Einzelwerte in einer Gruppe vom Mittelwert dieser Gruppe (= Summe der Abweichungsquadrate innerhalb der Gruppen)

Q_Z = Summe der quadratischen Abweichungen zwischen den Gruppenmitteln und dem Gesamtmittel (= Summe der Abweichungsquadrate zwischen den Gruppen)

Es ist üblich, nur die Gesamtsumme der Abweichungsquadrate und die Summe der Abweichungsquadrate zwischen den

Gruppen zu bestimmen und die Summe der Abweichungsquadrate innerhalb der Gruppen durch Subtraktion der beiden vorher genannten Summen.

Die Berechnung der Abweichungsquadrate kann man sich erheblich vereinfachen durch Umwandlung der Formeln. Man errechnet nicht die Mittelwerte, sondern pro Gruppe die Summe der Quadrate der Einzelwerte, die Summe der Einzelwerte und das Quadrat der Summe der Einzelwerte und summiert dann die Spalten für alle Gruppen mit gleichem Umfang.

z.B.

x_1	x_2	$x_1^2 + x_2^2$	$x_1 + x_2$	$(x_1 + x_2)^2$
2	4	20	6	36
3	2	13	5	25
4	2	20	6	36
$N=2 \cdot 3=6$		$\sum = 53$	$\sum = 17$	$\sum = 97$
$n_1 = 2$		$= A$	$= B$	$= C$

Dann erhält man die Gesamtsumme der Abweichungsquadrate durch folgende Rechnung:

$$(3) \quad Q_T = A - \frac{B^2}{N}$$

und die Summe der Abweichungsquadrate zwischen den Gruppen ($=Q_Z$)

$$(4) \quad Q_Z = \frac{C}{n_1} - \frac{B^2}{N}$$

und die Summe der Abweichungsquadrate innerhalb der Gruppe ($=Q_I$)

$$(5) \quad Q_I = Q_T - Q_Z$$

Durch Division dieser berechneten Summen der Abweichungsquadrate durch die entsprechenden Freiheitsgrade erhält man dann die Schätzungen für s^2 :

$$s_I^2 = \frac{Q_I}{\nu_I} \quad \text{und} \quad s_Z^2 = \frac{Q_Z}{\nu_Z},$$

wobei sich die Freiheitsgrade ν_I, ν_Z aus

$$\begin{aligned} \nu_I &= N - r \quad (\text{innerhalb der Gruppen}) \\ (6) \quad \nu_Z &= r - 1 \quad (\text{zwischen den Gruppen}) \quad \text{ergeben.} \end{aligned}$$

Dabei steht N für die Gesamtzahl aller Beobachtungen und r für die Zahl der Gruppen.

Nun kann man die Varianzen innerhalb und zwischen den Gruppen miteinander vergleichen und prüfen, ob sie statistisch signifikant voneinander abweichen.

Man bildet dazu ein Verhältnis $F = \frac{s_Z^2}{s_I^2}$.

Die Werte für F bei ν_I und ν_Z Freiheitsgraden sind tabelliert, und man kann der Tafel den P -Wert entnehmen (PEARSON u. HARTLEY: Tafel 18).

In diesem Fall soll also geprüft werden, ob sich die Streuung des Erkrankungsalters innerhalb der Geschwistergruppen von der Streuung zwischen den Geschwistergruppen, d.h. Streuung der Gruppenmittel um das Gesamtmittel, unterscheidet.

Zunächst soll jedoch untersucht werden, ob das Geschlecht der Geschwister den Ausbruch der Chorea beeinflussen könnte.

Zu diesem Zwecke wurde das Material der Geschwisterpaare nach Geschlechtern aufgeschlüsselt.

Es waren

53 gleichgeschlechtliche männliche Paare
72 gleichgeschlechtliche weibliche Paare
und 110 verschiedengeschlechtliche Paare.

Aus den Originalzahlen der Erkrankungsalter dieser Gruppen (siehe Anhang) wurden die Varianzen innerhalb der Gruppen errechnet und im F-Test miteinander verglichen.

Berechnung der Varianz innerhalb der 53 gleichgeschlechtlichen männlichen Geschwisterpaare (= s_{106}^2) entsprechend Formel (3) - (5):

$$A = 179714$$

$$B = 4238$$

$$C = 353196$$

$$Q_T = 179714 - \frac{4238^2}{106} = 10273,97$$

$$Q_Z = \frac{353196}{2} - \frac{4238^2}{106} = 7157,97$$

$$Q_I = Q_T - Q_Z = 3116,00$$

Die Summe der Abweichungsquadrate innerhalb der Gruppen wurde also mit 3116 errechnet. Die Division durch die Freiheitsgrade (Formel (6): $N - r = 106 - 53$) ergibt die Schätzung der Varianz innerhalb der gleichgeschlechtlichen männlichen Geschwisterpaare.

$$s_{106}^2 = \frac{3116}{53} = 58,79$$

Berechnung der Varianz innerhalb der 72 gleichgeschlechtlichen weiblichen Geschwisterpaare ($= s_{I\ddot{Q}\ddot{Q}}^2$):

$$A = 231524$$

$$B = 5580$$

$$C = 456918$$

$$Q_T = 231524 - \frac{5580^2}{144} = 15299$$

$$Q_Z = \frac{456918}{2} - \frac{5580^2}{144} = 12234$$

$$Q_I = Q_T - Q_Z = 3065$$

$$s_{I\ddot{Q}\ddot{Q}}^2 = \frac{3065}{72} = 42,57$$

Berechnung der Varianz innerhalb der 110 verschiedenen geschlechtlichen Geschwisterpaare ($= s_{I\ddot{Q}\ddot{Q}}^2$):

$$A = 345633$$

$$B = 8414$$

$$C = 679654$$

$$Q_T = 345633 - \frac{8414^2}{220} = 23835,75$$

$$Q_Z = \frac{679654}{2} - \frac{8414^2}{220} = 18029,75$$

$$Q_I = Q_T - Q_Z = 5806,00$$

$$s_{I\ddot{Q}\ddot{Q}}^2 = \frac{5806}{110} = 52,78$$

Nun kann der Vergleich der Varianzen im F-Test erfolgen:

$$F_1 = \frac{s_{100}^2}{s_{100}^2} = \frac{58,79}{42,57} = 1,381 \quad \begin{matrix} v_1 = 53 \\ v_2 = 72 \end{matrix} \quad P > 0,05$$

$$F_2 = \frac{s_{100}^2}{s_{100}^2} = \frac{58,79}{52,78} = 1,114 \quad \begin{matrix} v_1 = 53 \\ v_2 = 110 \end{matrix} \quad P > 0,05$$

$$F_3 = \frac{s_{100}^2}{s_{100}^2} = \frac{52,78}{42,57} = 1,240 \quad \begin{matrix} v_1 = 110 \\ v_2 = 72 \end{matrix} \quad P > 0,05$$

Hiermit ist also bewiesen, daß die Streuungen der Erkrankungsalter in den nach Geschlechtern aufgeschlüsselten Gruppen keine echten, sondern nur durch Zufall bedingte Unterschiede aufweisen. Aus diesem Grunde kann das Geschlecht der Geschwister in den folgenden Berechnungen unberücksichtigt bleiben.

Eine weitere mögliche Fehlerquelle, die eine höhere Korrelation der Erkrankungsalter von Geschwistern vortäuschen könnte, sei nun untersucht:

Es wäre denkbar, daß man Zweiterkrankungen in einer Familie früher erkennt und deshalb der Ausbruch der Chorea früher datiert wird. Es könnte also ein systematischer Fehler entstehen, wenn das zweiterkrankte Geschwister immer ein niedrigeres Erkrankungsalter hätte als das ersterkrankte. Daß dieses nicht der Fall ist, soll an den Geschwisterschaften mit zwei Kranken bewiesen werden und wird durch die Abbildung 15 kenntlich gemacht.

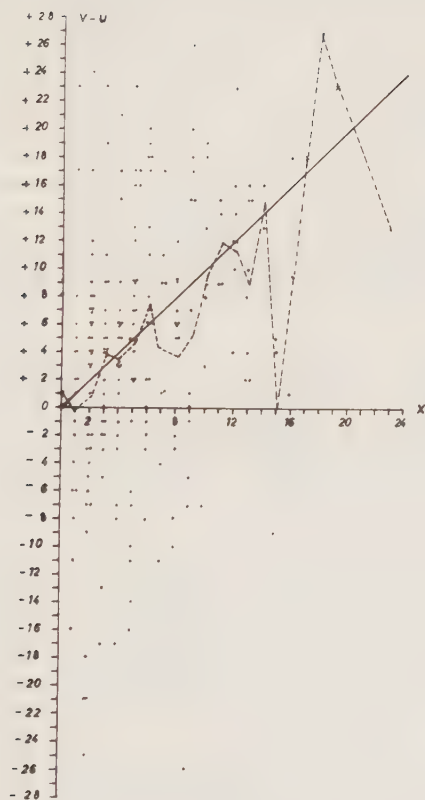


Abb. 15: Erklärung im Text (Seite 46)

Auf der x-Achse ist die absolute Differenz zwischen den Geburtsjahren zweier choreatischer Geschwister in Jahren angegeben. Auf der y-Achse ist die Differenz ($v-u$) zwischen den Erkrankungsjahren des jüngeren Geschwisters (v) und des älteren Geschwisters (u) eingetragen. Wenn nun beide Geschwister im gleichen Lebensjahr erkrankten, müßten die Differenzen gleich groß sein. Dieser ideale Fall ist durch die Diagonale gekennzeichnet.

An einem Beispiel sei die Entstehung der Darstellung erläutert (Originalzahlen siehe Anhang):

	Geburts- jahr	Erkrankungs- jahr	Erkrankungs- alter	x	v-u
1. Geschwister- paar	1928	1958	30	4	+4
	1924	1954	30		
2. Geschwister- paar	1904	1942	38	3	-1
	1901	1943	42		
3. Geschwister- paar	1918	1948	30	4	+1
	1914	1947	33		

Aus den Einzelwerten von ($v-u$) wurde dann für jedes x der Mittelwert berechnet und alle Mittelwerte durch eine Kurve miteinander verbunden. Sollte nun das zweiterkrankte Geschwister vorwiegend in einem früheren Lebensjahr erkranken, so wäre zu erwarten, daß die positiven ($v-u$)-Differenzen überwiegen, und die Kurve oberhalb der Diagonalen verläuft. Die Darstellung zeigt aber, daß die Streuung in beide Richtungen geht, was bedeutet, daß die Chorea bei Zweiterkrankten ebenso in einem niedrigeren wie höheren Lebensalter als bei den Ersterkrankten beginnen kann.

Nachdem nachgewiesen wurde, daß sowohl das Geschlecht als auch die eventuell mögliche frühere Erkrankung von zweiterkrankten Geschwistern als Fehlerquelle keinerlei Bedeutung haben, sei nun die Varianzanalyse für das Erkrankungsalter in Geschwisterschaften durchgeführt.

Varianzanalyse für das Erkrankungsalter in 235 Geschwisterschaften mit 2 Kranken. Entsprechend den Formeln (3) - (5) wurden folgende Berechnungen durchgeführt (Originalzahlen siehe Anhang):

$$\begin{aligned}
 A &= 772052 \\
 B &= 18486 & r &= 235 \\
 C &= 1521518 & N &= 470 \\
 Q_T &= 772052 - \frac{18486^2}{470} = 44962,23 \\
 Q_Z &= \frac{1521518}{2} - \frac{18486^2}{470} = 33669,33 \\
 Q_I &= 44962,23 - 33669,33 = 11292,90
 \end{aligned}$$

Variabilität	Summe der Abweichungsquadrate	Freiheitsgrade	Varianz	
zwischen den Geschwisterschaften	33669,33	234	143,89 (s_Z^2)	F = 2,995 P < 0,001
innerhalb der Geschwisterschaften	11292,90	235	48,05 (s_I^2)	
insgesamt	44962,23	469	95,87	

Tab. 13: Varianzanalyse des Erkrankungsalters in Geschwisterschaften mit 2 Kranken

Das Ergebnis zeigt, daß die Varianz zwischen den Geschwisterschaften signifikant größer ist als die Varianz innerhalb der Geschwisterschaften. Das bedeutet, daß die Streuung des Erkrankungsalters bei Geschwistern geringer ist als bei Nichtgeschwistern. Geschwister haben demnach ein ähnlicheres Erkrankungsalter als Nichtgeschwister.

Es folgen nun die Ergebnisse der Varianzanalyse für Geschwisterschaften mit 3 Kranken (Originalzahlen siehe Anhang):

$$\begin{aligned}
 A &= 260069 \\
 B &= 6360 & r &= 56 \\
 C &= 754685 & N &= 168 \\
 Q_T &= 260069 - \frac{6360^2}{168} = 19297,58 \\
 Q_Z &= \frac{754685}{3} - \frac{6360^2}{168} = 10790,24 \\
 Q_I &= 19297,58 - 10790,24 = 8507,34
 \end{aligned}$$

Variabilität	Summe der Abweichungsquadrate	Freiheitsgrade	Varianz	
zwischen den Geschwisterschaften	10790,24	55	196,19 (s_Z^2)	F = 2,583 P < 0,001
innerhalb der Geschwisterschaften	8507,34	112	75,96 (s_I^2)	
insgesamt	19297,58	167	115,55	

Tab. 14: Varianzanalyse des Erkrankungsalters in Geschwisterschaften mit 3 Kranken

Varianzanalyse für das Erkrankungsalter in Geschwister-
schaften mit 4 Kranken (Originalzahlen siehe Anhang):

$$\begin{aligned}
 A &= 73863 \\
 B &= 1847 & r &= 12 \\
 C &= 290327 & N &= 48 \\
 Q_T &= 73863 - \frac{1847^2}{48} = 2791,98 \\
 Q_Z &= \frac{290327}{4} - \frac{1847^2}{48} = 1510,73 \\
 Q_I &= 2791,98 - 1510,73 = 1281,25
 \end{aligned}$$

Variabilität	Summe der Abweichungsquadrate	Freiheitsgrade	Varianz	
zwischen den Geschwisterschaften	1510,73	11	137,34 (s_Z^2)	$F = 3,86$ $P \approx 0,001$
innerhalb der Geschwisterschaften	1281,25	36	35,59 (s_I^2)	
insgesamt	2791,98	47	59,40	

Tab. 15: Varianzanalyse des Erkrankungsalters in Geschwisterschaften mit 4 Kranken

Varianzanalyse für das Erkrankungsalter in Geschwister-
schaften mit 5 Kranken (Originalzahlen siehe Anhang):

$$\begin{aligned}
 A &= 35163 \\
 B &= 831 & r &= 4 \\
 C &= 173893 & N &= 20 \\
 Q_T &= 35163 - \frac{831^2}{20} = 634,95 \\
 Q_Z &= \frac{173893}{5} - \frac{831^2}{20} = 250,55 \\
 Q_I &= 634,95 - 250,55 = 384,40
 \end{aligned}$$

Variabilität	Summe der Abweichungsquadrate	Freiheitsgrade	Varianz	
zwischen den Geschwisterschaften	250,55	3	83,52 (s_Z^2)	F = 3,476 P < 0,05
innerhalb der Geschwisterschaften	384,40	16	24,03 (s_I^2)	
insgesamt	634,95	19	33,42	

Tab. 16: Varianzanalyse des Erkrankungsalters in Geschwisterschaften mit 5 Kranken

Da die Summen der Abweichungsquadrate und die Freiheitsgrade eine additive Eigenschaft besitzen, kann man für alle Geschwisterschaften ein gemeinsames Ergebnis ermitteln. Dabei addiert man wegen der Genauigkeit nicht die errechneten Quadratsummen, sondern geht von den ursprünglichen Werten für A, B und C jeder Gruppe aus.

Zahl der Erkrankten pro Geschwisterschaft = n_1	A	B	C	r	N
2	772052	18486	1521518	235	470
3	260069	6360	754685	56	168
4	73863	1847	290327	12	48
5	35163	831	173893	4	20
6	7398	208	43264	1	6
	1148545	27732		308	712

Die Berechnung wird dann folgendermaßen durchgeführt:

$$Q_T = 1148545 - \frac{27732^2}{712} = 68399,18$$

$$Q_Z = \frac{1521518}{2} + \frac{754685}{3} + \frac{290327}{4} + \frac{173893}{5} + \frac{43264}{6} - \frac{27732^2}{712} = 46745,87$$

$$Q_I = 68399,18 - 46745,87 = 21653,31$$

Variabilität	Summe der Abweichungsquadrate	Freiheitsgrade	Varianz	
zwischen den Geschwisterschaften	46745,87	307	152,27 (s_Z^2)	F = 2,841 P < 0.001
innerhalb der Geschwisterschaften	21653,31	404	53,60 (s_I^2)	
insgesamt	68399,18	711	96,20	

Tab. 17: Ergebnisse der Varianzanalyse des Erkrankungsalters für 308 Geschwisterschaften mit insgesamt 712 Choreatikern

Es kann somit für das gesamte Geschwistermaterial nachgewiesen werden, daß die Varianz des Erkrankungsalters innerhalb von Geschwisterschaften signifikant niedriger ist als die Varianz des Erkrankungsalters zwischen den Gruppen. Errechnet man aus den Varianzen die Standardabweichungen $s_I = 7,32$ Jahre und $s_Z = 12,34$ Jahre, so ist auch an diesen Zahlen erkennbar, daß die Streuung des Erkrankungsalters bei Geschwistern geringer ist. Geschwister haben also ein ähnliches Erkrankungsalter.

Da die Varianzanalyse nur Gültigkeit besitzt, wenn die Werte annähernd normal verteilt sind, soll nun die Prüfung auf Normalverteilung erfolgen. Dabei stößt man auf Schwierigkeiten, da es sich bei den zu prüfenden Werten nicht um Einzelwerte, sondern um Gruppen unterschiedlichen Umfanges handelt. Man geht deshalb folgendermaßen vor, daß man die größte Differenz der Erkrankungsalter in jeder Geschwisterschaft errechnet und an diesen die Verteilung prüft. Die Verteilung der größten

Differenz aus n-normalverteilten Variablen ist bekannt. Und zwar findet man in PEARSONs Tafel Nr. 23 die Wahrscheinlichkeitsverteilung für W_n bei n-normalverteilten Werten tabelliert, wobei W_n die sogenannte standardisierte Form der größten Differenz darstellt. W_n ist durch folgende Formel gekennzeichnet:

$$(7) \quad W_n = \frac{x_n - x_1}{\sigma}$$

x_n = größter Wert; hier: höchstes Erkrankungsalter pro Geschwisterschaft

x_1 = kleinster Wert; hier: niedrigstes Erkrankungsalter pro Geschwisterschaft

σ = Standardabweichung der Population; hier: Standardabweichung der Erkrankungsalter innerhalb der Geschwisterschaften mit 2, 3 und 4 Chorea-tikern (= s_I)

In die aus den Angaben der Tabellen konstruierten Summenhäufigkeitskurven der größten Differenz (Treppenkurve) werden die theoretisch zu erwartenden Normalkurven eingezeichnet. Und zwar werden auf der Abzisse W_n in Einheiten von s_I und auf der Ordinate die tabelliert vorliegenden Wahrscheinlichkeitsintegrale für W_n aufgetragen.

Es sei hier auf einen geringfügigen Fehler hingewiesen, der die Verteilung stören kann, welcher auf Grund unserer Erfassung nach Erkrankungsjahrgängen entsteht:

Ist z.B. ein Choreatiker am 1.1.1900 geboren und Mitte des Jahres 1940 erkrankt (bei dem überwiegenden Teil der Fälle läßt sich das Erkrankungsalter nur nach Jahren, nicht aber auf den Monat genau eruieren), so ist sein Erkrankungsalter als Differenz von Geburtsjahr und Erkrankungsjahr 40 Jahre, obwohl er bereits 40 1/2 Jahre alt ist. Ist nun sein Geschwister genau mit 40 Jahren

*) Tab. 18, 19, 20

erkrankt, so errechnen wir eine Differenz der Erkrankungsalter von 0, obwohl tatsächlich eine Spanne von einigen Monaten vorliegen kann. Um diesen Fehler in der Kurve auszugleichen, wurde die Gruppe mit der Differenz 0 Jahre als Gruppe 0-1/2 Jahr aufgefaßt, die Gruppe mit der Differenz 1 Jahr als Gruppe 1/2- 1 1/2 Jahre usw.. Die Treppenkurve wurde deshalb um die Einheit 1/2 Jahr nach rechts verschoben.

In den Abbildungen 16, 17 und 18 sind die Kurvendarstellungen wiedergegeben.

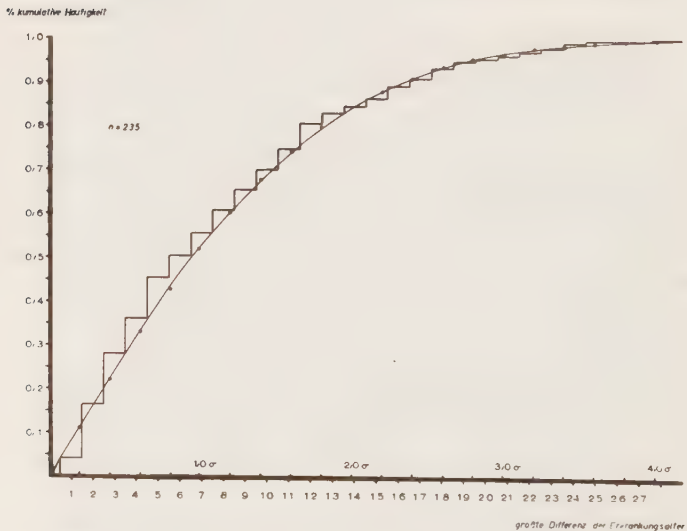


Abb. 16: Verteilungskurve der größten Differenz der Erkrankungsalter in 235 Geschwisterschaften mit 2 Kranken

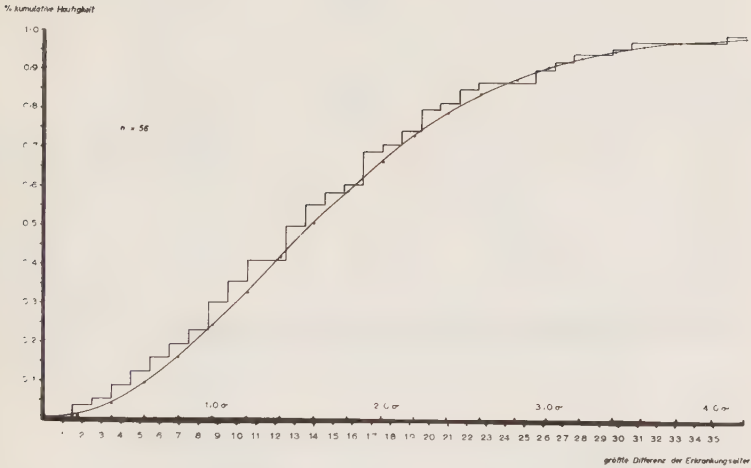


Abb. 17: Verteilungskurve der größten Differenz der Erkrankungsalter in 56 Geschwisterschaften mit 3 Kranken

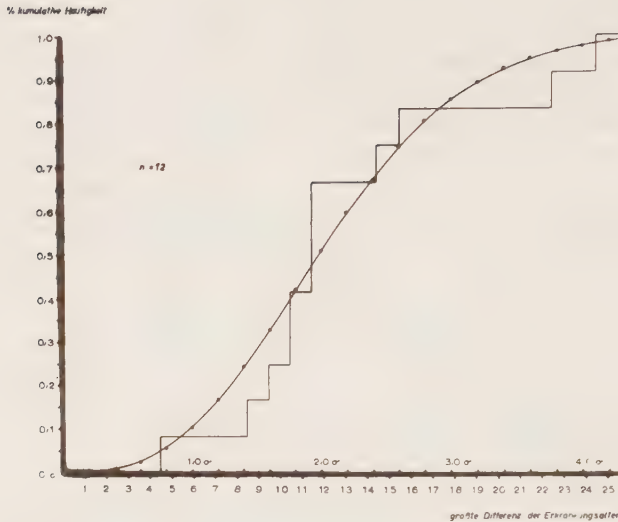


Abb. 18: Verteilungskurve der größten Differenz der Erkrankungsalter in 12 Geschwisterschaften mit 4 Kranken

Sowohl in den Geschwisterschaften mit 2 als auch mit 3 Kranken passen sich die empirischen Kurven, wenn auch nicht ideal, an die theoretischen Kurven an. Für die Geschwisterschaften mit 4 choreatischen Geschwistern ist die Anpassung zwar schlechter, doch weicht die Summenhäufigkeitskurve nicht extrem von der theoretischen Verteilung ab. Begründet werden muß dieses Verhalten mit der geringen Zahl ($n = 12$) von Geschwisterschaften mit 4 Kranken.

Eine weitere Kontrolle ist möglich, indem man folgende Berechnung durchführt und die Ergebnisse mit den bei PEARSON tabelliert vorliegenden Erwartungswerten vergleicht:

	$\bar{W}_n$		$s(W_n)$	
	Schätzwert	Erwartungswert	Schätzwert	Erwartungswert
Geschwisterschaften mit 2 Kranken	$\frac{7,03}{6,93} = 1,014$	1,128	$\frac{5,81}{6,93} = 0,836$	0,853
Geschwisterschaften mit 3 Kranken	$\frac{13,50}{8,72} = 1,548$	1,693	$\frac{7,86}{8,72} = 0,901$	0,888
Geschwisterschaften mit 4 Kranken	$\frac{11,67}{5,97} = 1,955$	2,059	$\frac{5,68}{5,97} = 0,951$	0,880

$\bar{W}_n$ ist das arithmetische Mittel von W_n und errechnet sich aus $\frac{\bar{x}_{Diff}}{s_I}$. $s(W_n)$ ist die Standardabweichung von W_n und errechnet sich aus $\frac{s_{Diff}}{s_I}$.

Auch hier kann man erkennen, daß die Übereinstimmung zwar nicht ideal ist, die Schätzwerte aber in der Größenordnung der Erwartungswerte liegen.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß die Erkrankungsalter in den Geschwistergruppen annähernd normal verteilt sind. Die Ergebnisse der Varianzanalyse besitzen in vollem Umfange und ohne Einschränkungen Gültigkeit.

Differenz der Erkrankungsalter von 2 kranken Geschwistern
(n = 235)

Differenz	absolute Häufigkeit	prozentuale Häufigkeit	prozentuale kumulative Häufigkeit
0	10	4,26	4,26
1	29	12,34	16,60
2	27	11,49	28,09
3	19	8,09	36,18
4	22	9,36	45,54
5	12	5,11	50,65
6	12	5,11	55,76
7	12	5,11	60,87
8	11	4,68	65,55
9	11	4,68	70,23
10	11	4,68	74,91
11	14	5,96	80,87
12	5	2,13	83,00
13	4	1,70	84,70
14	4	1,70	86,40
15	7	2,98	89,38
16	4	1,70	91,08
17	6	2,55	93,63
18	3	1,28	94,91
19	1	0,43	95,34
20	2	0,85	96,19
21	2	0,85	97,04
22	2	0,85	97,89
23	3	1,28	99,17
24	1	0,43	99,60
25	0	-	
26	0	-	
27	1	0,43	100,03

Mittelwert der Differenzen: $\bar{x}_{\text{Diff}} = 7,03$

Standardabweichung der Differenzen: $s_{\text{Diff}} = 5,81$

Tab. 18: Verteilung der größten Differenzen der Erkrankungsalter von 2 choreatischen Geschwistern

Größte Differenz der Erkrankungsalter von 3 kranken Geschwistern (n = 56)

Differenz	absolute Häufigkeit	prozentuale Häufigkeit	prozentuale kumulative Häufigkeit
0	0	0	0
1	2	3,57	3,57
2	1	1,79	5,36
3	2	3,57	8,93
4	2	3,57	12,50
5	2	3,57	16,07
6	2	3,57	19,64
7	2	3,57	23,21
8	4	7,14	30,35
9	3	5,36	35,71
10	3	5,36	41,07
11	0	0	41,07
12	5	8,93	50,00
13	3	5,36	55,36
14	2	3,57	58,93
15	1	1,79	60,72
16	5	8,93	69,65
17	1	1,79	71,44
18	2	3,57	75,01
19	3	5,36	80,37
20	1	1,79	82,16
21	2	3,57	85,73
22	1	1,79	87,52
23	0	0	87,52
24	0	0	87,52
25	2	3,57	91,09
26	1	1,79	92,88
27	1	1,79	94,67
28	0	0	94,67
29	1	1,79	96,46
30	1	1,79	98,25
31	0	0	98,25
32	0	0	98,25
33	0	0	98,25
34	0	0	98,25
35	1	1,79	100,04

Mittelwert der Differenzen: $\bar{x}_{\text{Diff}} = 13,50$

Standardabweichung der Differenz: $s_{\text{Diff}} = 7,86$

Tab. 19: Verteilung der größten Differenzen der Erkrankungsalter von 3 choreatischen Geschwistern

Größte Differenz der Erkrankungsalter von 4 kranken Geschwistern (n = 12)

Differenz	absolute Häufigkeit	prozentuale Häufigkeit	prozentuale kumulative Häufigkeit
0	0	0	0
1	0	0	0
2	0	0	0
3	0	0	0
4	1	8,33	8,33
5	0	0	8,33
6	0	0	8,33
7	0	0	8,33
8	1	8,33	16,66
9	1	8,33	24,99
10	2	16,67	41,66
11	3	25,00	66,66
12	0	0	66,66
13	0	0	66,66
14	1	8,33	74,99
15	1	8,33	83,32
16	0	0	83,32
17	0	0	83,32
18	0	0	83,32
19	0	0	83,32
20	0	0	83,32
21	0	0	83,32
22	1	8,33	91,65
23	0	0	91,65
24	1	8,33	99,98

Mittelwert der Differenzen: $\bar{x}_{\text{Diff}} = 11,67$

Standardabweichung der Differenzen: $s_{\text{Diff}} = 5,68$

Tab. 20: Verteilung der größten Differenzen der Erkrankungsalter von 4 choreatischen Geschwistern

) Vergleich des Erkrankungsalters zwischen choreatischen Eltern und Kindern

Nachdem festgestellt werden konnte, daß Geschwister in ihrem Erkrankungsalter eine große Ähnlichkeit aufweisen, interessiert nun die Frage, wie sich Eltern und Kinder hinsichtlich des Manifestationsalters zueinander verhalten.

Zur Auswertung stand folgendes Material zur Verfügung (Originalzahlen befinden sich im Anhang):

201	choreatische Eltern mit je	1	kranken Kind
68	choreatische Eltern mit je	2	kranken Kindern
29	choreatische Eltern mit je	3	kranken Kindern
7	choreatische Eltern mit je	4	kranken Kindern

Zunächst wurde versucht, den Zusammenhang der Erkrankungsalter zwischen Eltern und Kindern graphisch darzustellen.

Abbildung 19 zeigt den Vergleich der Erkrankungsalter zwischen dem kranken Elternteil und einem kranken Kind. Man kann in dieser Darstellung die vorhandene positive Korrelation erkennen. Der Korrelationskoeffizient nach PEARSON-BRAIVALS beträgt +0,55 und ist statistisch gesichert.

Da Geschwister ungefähr im gleichen Lebensalter erkranken, wurde bei zwei und mehr Geschwistern der Mittelwert der Erkrankungsalter aus den Geschwisterschaften zu dem Erkrankungsalter des choreatischen Elternteils in Beziehung gesetzt.

Durch die Abbildung 20 wird demonstriert, daß auch hier ein deutlich positiver Zusammenhang zwischen den Erkrankungsaltern besteht.

Es soll nun untersucht werden, wie sich die Streuung des Erkrankungsalters innerhalb der Elter-Kinder-Gruppe zu der Streuung des Erkrankungsalters innerhalb der Gruppe der Kinder verhält.

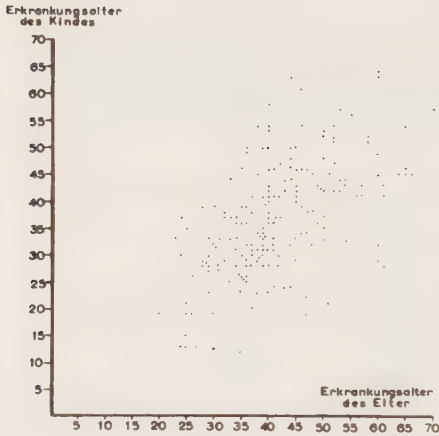


Abb. 19: Vergleich der Erkrankungsalter von 201 Elter-Kind-Paaren

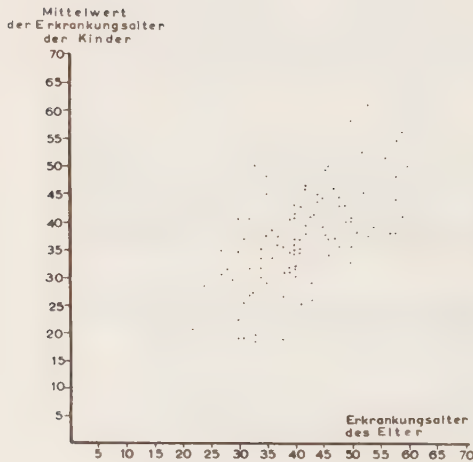


Abb. 20: Vergleich der Erkrankungsalter von Elter und mehreren kranken Kindern (=104 Wertepaare)

Für diese Untersuchung benötigt man nur die Summen der Abweichungsquadrate innerhalb der Gruppen

$$s_I^2 = \frac{\sum_{i,k} (x_{ik} - \bar{x}_i)^2}{N - r}$$

Man kann sich auch hier die Rechnung vereinfachen, indem man nicht die Mittelwerte der Gruppen berechnet, sondern nur die Differenzen der Ausgangswerte bildet. Es seien z.B. zwei Werte pro Gruppe gegeben. So ist

$$\sum_{i,k} (x_{ik} - \bar{x}_i)^2 = (x_1 - \bar{x}_1)^2 + (x_2 - \bar{x}_1)^2$$

da $\bar{x}_1 = \frac{x_1 + x_2}{2}$

ist $(x_1 - \bar{x}_1)^2 + (x_2 - \bar{x}_1)^2$

$$= \left(\frac{2x_1 - x_1 - x_2}{2} \right)^2 + \left(\frac{2x_2 - x_1 - x_2}{2} \right)^2$$

$$= \left(\frac{x_1 - x_2}{2} \right)^2 + \left(\frac{x_2 - x_1}{2} \right)^2$$

$$= \frac{2}{4} (x_1 - x_2)^2$$

$$= \frac{1}{2} (x_1 - x_2)^2$$

Eine aus den Differenzen von zwei Werten errechnete Varianz braucht also nur durch einen Korrekturfaktor, in diesem Falle 2, dividiert werden. Eine allgemein gültige Formel soll nun entwickelt werden:

Der Operator $\frac{1}{n} \sum_{k=1}^n$ wird bei $n \rightarrow \infty$ mit E abgekürzt,

$$\text{z.B.} \quad \bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n x_k = Ex$$

Selbstverständlich ist dann $E(x + y) = Ex + Ey$ und $E(ax + bx) = a \cdot Ex + b \cdot Ey$.

Für $Ex = m_x$, $Ey = m_y$ folgt $E(x - m_x)^2 = \sigma_x^2$ und $E(y - m_y)^2 = \sigma_y^2$.

Sind x und y unabhängig, so ist außerdem

$$(8) \quad E(x - m_x)(y - m_y) = 0$$

Für $L = ax + by$ sei EL mit m_L und $E(L - m_L)^2$ mit σ_L^2 bezeichnet. Dann ist

$m_L = EL = E(ax + by) = Eax + Eby = aEx + bEy = am_x + bm_y$
außerdem

$\sigma_L^2 = E(ax + by - am_x - bm_y)^2 = E(ax - am_x + by - bm_y)^2$,
setzt man für $ax - am_x = u$ und $by - bm_y = v$ so folgt:

$$\begin{aligned} \sigma_L^2 &= E(u + v)^2 = E(u^2 + 2uv + v^2) \\ &= Eu^2 + 2Euv + Ev^2 \\ &= E(ax - am_x)^2 + 2E(ax - am_x)(by - bm_y) + E(by - bm_y)^2 \\ &= Ea^2(x - m_x)^2 + 2Eab(x - m_x)(y - m_y) + Eb^2(y - m_y)^2 \\ &= a^2E(x - m_x)^2 + 2abE(x - m_x)(y - m_y) + b^2E(y - m_y)^2 \end{aligned}$$

und wegen Formel (8) ist

$$(9) \quad \sigma_L^2 = a^2 \sigma_x^2 + b^2 \sigma_y^2$$

Ist $\sigma_x^2 = \sigma_y^2 = \sigma^2$ und will man σ^2 über σ_L^2 ermitteln, so gibt dann nach Formel (9):

$$(10) \quad \sigma^2 = \frac{\sigma_L^2}{a^2 + b^2}$$

Dieses läßt sich für $L = ax + by + cz \dots$ verallgemeinern, d.h.

$$(10a) \quad \sigma^2 = \frac{\sigma_L^2}{(a^2 + b^2 + c^2 + \dots)}$$

Es soll hier noch einmal auf das Beispiel mit 2 Werten pro Gruppe zurückgegriffen werden (s.S.63):

$$\begin{aligned} Es_L^2 &= E \frac{1}{r} \sum_k (1x_{1k} - 1x_{2k})^2 \\ &= 1^2 \sigma_{x1}^2 + 1^2 \sigma_{x2}^2 = (1^2 + 1^2) \sigma^2 \end{aligned}$$

Folglich ist $E \frac{s_L^2}{2} = \sigma^2$. Der errechnete Wert (s_L^2) muß also durch 2 dividiert werden, um für $n \rightarrow \infty$ σ^2 zu entsprechen. In der Praxis substituiert man s^2 für σ^2 .

Schätzung der Varianzen:

innerhalb der Gruppe_Elter_und_2_kranke_Kinder_(r = 68)
 z sei das Erkrankungsalter des choreatischen Elternteils,
 x_1, x_2 seien die Erkrankungsalter seiner kranken Kinder.
 Da wir das Erkrankungsalter des Elter mit dem durchschnittlichen Erkrankungsalter seiner Kinder vergleichen wollen, müßte die Differenz $z - \frac{x_1 + x_2}{2}$ berechnet werden. Um die Rechnung zu vereinfachen und genauer zu machen, wurde nur mit ganzen Zahlen gerechnet und zwar ist

$$s_L^2 = \frac{1}{r} \sum (2z - x_1 - x_2)^2$$

Nach der auf Seite 65 entwickelten Formel (10) ist:

$$\begin{aligned} s_L^2 &= (2^2 + 1^2 + 1^2) s^2 \\ &= 6s^2 \end{aligned}$$

folglich

$$s^2 = \frac{s_L^2}{6}$$

$$\begin{aligned} \sum (2z - x_1 - x_2)^2 &= 25186 \\ r &= 68 \end{aligned}$$

$$s_L^2 = \frac{25186}{68} = 370,38$$

$$s^2 = s_{E+2K1}^2 = \frac{370,38}{6} = 61,73$$

Summe der Abweichungsquadrate innerhalb der Gruppe
 Elter + 2 kranke Kinder: $61,73 \cdot 68 = 4197,64$

innerhalb der Gruppe Elter und 3 kranke Kinder (r = 29) _

$$\begin{aligned}s_L^2 &= \frac{1}{29} \sum (3z - x_1 - x_2 - x_3)^2 \\&= \frac{17588}{29} \\&= 606,48\end{aligned}$$

$$s_L^2 = s^2 \cdot (9 + 1 + 1 + 1)$$

$$s^2 = \frac{s_L^2}{12}$$

$$s_{E+3Ki}^2 = \frac{606,48}{12} = 50,54$$

Summe der Abweichungsquadrate innerhalb der Gruppe
Elter + 3 kranke Kinder: $50,54 \cdot 29 = 1465,66$

innerhalb der Gruppe Elter und 4 kranke Kinder (r = 7)

$$\begin{aligned}s_L^2 &= \frac{1}{7} \sum (4z - x_1 - x_2 - x_3 - x_4)^2 \\&= \frac{3704}{7} \\&= 529,14\end{aligned}$$

$$s_L^2 = s^2 \cdot (16 + 1 + 1 + 1 + 1)$$

$$s_L^2 = s^2 \cdot 20$$

$$s_{E+4Ki}^2 = \frac{529,14}{20} = 26,45$$

Summe der Abweichungsquadrate innerhalb der Gruppe
Elter + 4 kranke Kinder: $26,45 \cdot 7 = 185,15$

Jetzt läßt sich die Schätzung für eine gemeinsame Varianz angeben. Man addiert die Summen der Abweichungsquadrate und die Freiheitsgrade:

	Summe der Abweichungs- quadrate innerhalb der Gruppe	Freiheits- grade
Elter + 2 chorea- tische Kinder	4197,64	68
Elter + 3 chorea- tische Kinder	1465,66	29
Elter + 4 chorea- tische Kinder	185,15	7
Insgesamt	5848,45	104

$$s^2_{E+Ki_{2-4}} = \frac{5848,45}{104} = 56,24$$

Es soll nun untersucht werden, ob sich die errechnete Varianz innerhalb der Elter-Kinder-Gruppe von 56,24 von der Varianz innerhalb der entsprechenden Kindergruppen unterscheidet. Zum Vergleich wird also die Varianz innerhalb derjenigen Geschwisterschaften geschätzt, die zur Berechnung der Varianz zwischen Elter + Kindern benutzt wurden.

68_Kinderschaften mit je_2_Kranken_

A = 196657

B = 4968

C = 386942

r = 68

N = 136

$$Q_T = 196657 - \frac{4968^2}{136} = 15178,89$$

$$Q_Z = \frac{386942}{2} - \frac{4968^2}{136} = 11992,89$$

$$Q_I = 15178,89 - 11992,89 = \underline{\underline{3186,00}}$$

29 Kinderschaften mit je 3 Kranken

$$A = 133779$$

$$B = 3275$$

$$r = 29$$

$$C = 394315$$

$$N = 87$$

$$Q_T = 133779 - \frac{3275^2}{87} = 10495,96$$

$$Q_Z = \frac{394315}{3} - \frac{3275^2}{87} = 8155,29$$

$$Q_I = 10495,96 - 8155,29 = \underline{\underline{2340,67}}$$

7 Kinderschaften mit je 4 Kranken

$$A = 43072$$

$$B = 1086$$

$$r = 7$$

$$C = 169384$$

$$N = 28$$

$$Q_T = 43072 - \frac{1086^2}{28} = 950,71$$

$$Q_Z = \frac{169384}{4} - \frac{1086^2}{28} = 224,71$$

$$Q_I = 950,71 - 224,71 = \underline{\underline{726,00}}$$

Aus den addierten Summen der Abweichungsquadrate und der Freiheitsgrade wird dann die gemeinsame Varianz innerhalb der Kinderschaften mit 2 - 4 Geschwistern geschätzt:

	Summe der Abweichungs- quadrate innerhalb der Gruppe	Freiheitsgrade
2 Kinder	3186,00	68
3 Kinder	2340,67	58
4 Kinder	726,00	21
insgesamt	6252,67	147

$$s^2_{\text{Ki } 2-4} = \frac{6252,67}{147} = 42,54$$

Nunmehr kann der Vergleich der Varianzen im F-Test erfolgen:

Variabilität	Varianz	Freiheitsgrade	F	P
innerhalb der Gruppe E + Ki ₂₋₄	56,24	104	1,322	>0,05
innerhalb der Gruppe der Ki ₂₋₄	42,54	147		

Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Streuungen der Erkrankungsalter der obigen Gruppen.

Um das vorhandene Material voll auszuschöpfen, sollen nun die Werte von einem choreatischen Elternteil mit 1 kranken Kind mitberücksichtigt werden.

	Summe der Abwei- chungsquadrate	Freiheitsgrade
Elter + 1 Ki	11766	201
Elter + 2-4 Ki	5848,45	104
	<u>17614,45</u>	<u>305</u>

$$s^2_{E+Ki_{1-4}} = \frac{17614,45}{305} = 57,75$$

Vergleich der Varianzen im F-Test:

$$F = \frac{57,75}{42,54} = 1,35 \quad \text{Freiheitsgrade: 305 u. 147}$$

$$P \approx 0,05$$

Dieser P-Wert deutet darauf hin, daß die Streuung des Erkrankungsalters innerhalb von Geschwisterschaften etwas geringer sein kann als zwischen Eltern und Kindern, statistisch jedoch nicht nachweisbar ist.

Daß diese geringen Unterschiede statistisch nicht bedeutsam sind, kann man durch folgende Rechnung untermauern.

Man vergleicht die Varianz des gesamten Elter-Kinder-Materials mit der Varianz des gesamten Geschwister-Materials (s.S.52).

$$F = \frac{57,75}{53,60} = 1,077 \quad \text{Freiheitsgrade: 305 u. 404}$$

$$P > 0,25$$

Die beiden Varianzen sind nicht unterschiedlich. Die Streuung des Erkrankungsalters innerhalb choreatischer Geschwisterschaften unterscheidet sich also nicht von der Streuung des Erkrankungsalters zwischen den choreatischen Eltern und ihren kranken Kindern.

Eltern und Kinder sind demnach hinsichtlich des Erkrankungsalters genau so ähnlich wie Geschwister.

2.) Vergleich der Krankheitsdauer

a) Vergleich der Krankheitsdauer bei choreatischen Geschwistern

Auch für das Sterbealter konnten wir eine positive intrafamiliäre Korrelation nachweisen. REED und CHANDLER (1958) haben ebenfalls bei choreatischen Geschwistern diesbezüglich positive Beziehungen gefunden. Diese positive Korrelation darf aber nicht nur auf die Krankheit bezogen werden, denn auch in gesunden Familien ist das Sterbealter korreliert (BEETON u. PEARSON, 1899).

Es könnte somit der Eindruck erweckt werden, daß demzufolge auch die Krankheitsdauer intrafamiliär korreliert sein muß. Da aber sowohl das Erkrankungsalter als auch das Sterbealter intrafamiliär zwar ähnlich, aber doch mit einer Streuung behaftet ist, erschien es ratsam, die Krankheitsdauer in Geschwisterschaften gesondert zu bearbeiten.

Folgendes Material stand dabei zur Verfügung (Originalzahlen siehe Anhang):

Zahl der Choreatiker pro Geschwisterschaft	Anzahl der Geschwisterschaften	Zahl der Choreatiker insgesamt
2	109	218
3	20	60
4	5	20
5	2	10
	136	308

Tab. 21: Anzahl der choreatischen Geschwisterschaften mit bekannter Krankheitsdauer

In den Abbildungen 21 und 22 ist der Vergleich der Krankheitsdauer in Geschwisterschaften graphisch dargestellt.

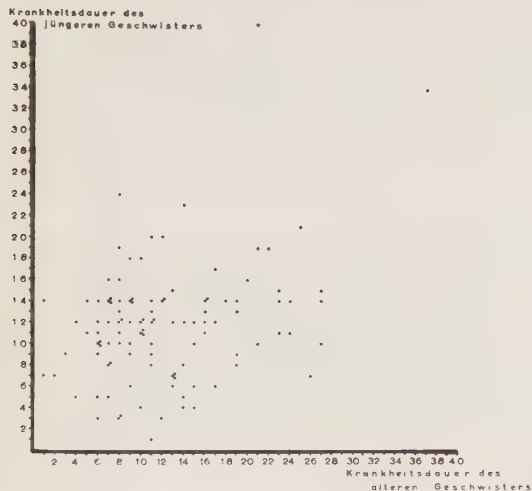


Abb. 21: Vergleich der Krankheitsdauer in 109 Geschwisterschaften mit 2 Kranken

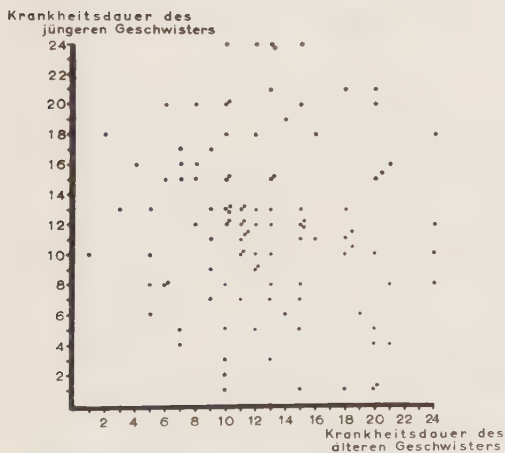


Abb. 22: Vergleich der Krankheitsdauer in 27 Geschwisterschaften, die 3 und mehr Geschwister umfassen. In dieser Darstellung wird in den Geschwisterschaften jedes Geschwister zu jedem in Beziehung gesetzt (= 110 Wertepaare)

Es ist deutlich zu erkennen, daß zwar bei einigen Geschwistern die Krankheitsdauer ähnlich ist, bei den meisten aber weist sie recht große Unterschiede auf. Mit Hilfe der Varianzanalyse soll nun untersucht werden, wie sich die Streuung der Krankheitsdauer innerhalb der Geschwisterschaften von der Streuung zwischen den Geschwisterschaften unterscheidet.

Anzahl der Kranken pro Geschwisterschaft	A	B	C	r	N
2	40437	2642	74969	109	218
3	10406	726	27788	20	60
4	3058	228	10554	5	20
5	2340	140	9832	2	10
	56241	3736		136	308

$$Q_T = 56241 - \frac{3736^2}{308} = 10923,81$$

$$Q_Z = \frac{74969}{2} + \frac{27788}{3} + \frac{10554}{4} + \frac{9832}{5} - \frac{3736^2}{308} = 5434,88$$

$$Q_I = 10923,81 - 5434,88 = 5488,93$$

Variabilität	Summe der Abweichungs- quadrate	Frei- heits- grade	Varianz	
zwischen den Geschwister- schaften	5434,88	135	40,26	F = 1,262 P ≈ 0,1
innerhalb der Geschwister- schaften	5488,93	172	31,91	
insgesamt	10923,81	308	35,47	

Tab. 22: Ergebnisse der Varianzanalyse für die Krankheitsdauer in Geschwisterschaften

Die Streuung der Krankheitsdauer innerhalb von Geschwisterschaften unterscheidet sich nicht signifikant von der Streuung der Krankheitsdauer zwischen den Geschwisterschaften. Für die Krankheitsdauer kann demnach keine Ähnlichkeit bei Geschwistern festgestellt werden. Diese Tatsache stimmt auch mit den Ergebnissen von REED und CHANDLER (1958) überein, die ebenfalls keine positiven Beziehungen hinsichtlich der Krankheitsdauer bei Geschwistern finden konnten.

b) Vergleich der Krankheitsdauer zwischen choreatischen Eltern und Kindern

Da zwischen Geschwistern keine positive Korrelation der Krankheitsdauer festgestellt werden konnte, ist sie zwischen Eltern und Kindern kaum zu erwarten. In Abb. 23 ist der Vergleich der Krankheitsdauer zwischen einem choreatischen Elternteil und einem kranken Kind dargestellt.

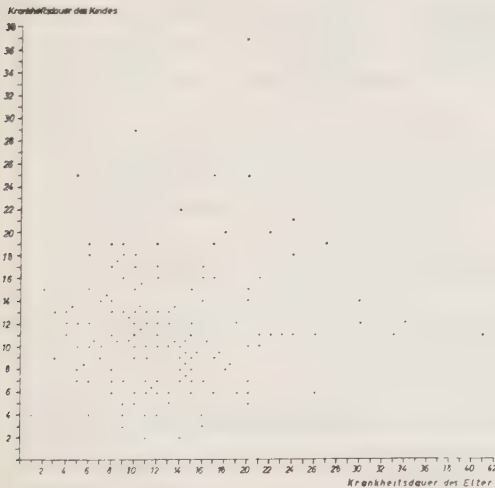


Abb. 23: Vergleich der Krankheitsdauer von 154 Elter-Kind-Paaren

Auch hier gewinnt man wie bei der Geschwisterdarstellung den Eindruck, daß die Streuung so groß ist, daß für die intra- und interfamiliären Werte keine Unterschiede bestehen.

Dieses soll nun durch die Varianzanalyse an dem Elter + 1 Kind - Material bewiesen werden (Originalzahlen siehe Anhang):

$$\begin{aligned} A &= 56848 \\ B &= 3733 & r &= 154 \\ C &= 103129 & N &= 308 \\ Q_T &= 56848 - \frac{3733^2}{308} = 11603,56 \\ Q_Z &= \frac{103129}{2} - \frac{3733^2}{308} = 6320,06 \\ Q_I &= 11603,56 - 6320,06 = 5283,50 \end{aligned}$$

Variabilität	Summe der Abweichungs- quadrate	Frei- heits- grade	Varianz	
zwischen den Gruppen Elter und Kind	6320,06	153	41,31	F = 1,204 P > 0,1
innerhalb der Gruppen Elter und Kind	5283,50	154	34,31	
insgesamt	11603,56	307	37,80	

Tab. 23: Varianzanalyse für die Krankheitsdauer bei Eltern und Kindern

Die Streuung der Krankheitsdauer ist auch hier innerhalb der Gruppen geringer, jedoch unterscheidet sie sich nicht signifikant von der Streuung zwischen den Gruppen. Hinsichtlich der Krankheitsdauer kann also keine Ähnlichkeit zwischen Eltern und Kindern festgestellt werden.

D) DISKUSSION

Durch die am erweiterten Material ermittelten Durchschnittswerte für das Erkrankungsalter, Sterbealter und die Krankheitsdauer der Huntingtonschen Chorea können die Ergebnisse von WENDT, LANDZETTEL u. UNTERREINER (1959) und von LANDZETTEL (1961) bestätigt werden. Bedingt durch die weitreichende Verteilung der Durchschnittswerte ist die Bedeutung dieser Daten für die ärztliche Prognose gering. Deshalb wurde die intrafamiliäre Korrelation bei der Huntingtonschen Chorea untersucht. Mit der Varianzanalyse konnte nachgewiesen werden, daß Geschwister ein ähnlicheres Erkrankungsalter haben als Nichtgeschwister. Des weiteren ergab die Untersuchung, daß sich Eltern und ihre Kinder hinsichtlich des Manifestationsalters der Krankheit genauso ähnlich verhalten wie Geschwister.

Bei der Frage nach den Ursachen, die diese Ähnlichkeit des Erkrankungsalters bei Geschwistern und bei Eltern und Kindern hervorrufen, muß man folgende Möglichkeiten in Erwägung ziehen:

- a) Einfluß des Chorea-Huntington-Genes
 - b) Einfluß des mit dem Chorea-Huntington-Gen korrespondierenden "Normal-Allel"
 - c) Einfluß von modifizierenden Genen
 - d) Einfluß von peristatischen Faktoren
- a) Falls die Manifestationszeit vom Chorea-Huntington-Gen selbst gesteuert würde, wäre ein nahezu gleiches, mit einer gewissen Streuung behaftetes Erkrankungsalter aller Patienten mit Huntingtonscher Chorea zu erwarten.

In dem unserer Statistik zugrundegelegtem Material reicht aber die Spannweite des Lebensalters, in welchem sich die Chorea manifestiert, vom 6. bis zum 78. Lebensjahr. Es

ist deshalb wenig wahrscheinlich, daß das Chorea-Huntington-Gen für die intrafamiliäre Ähnlichkeit des Erkrankungsalters verantwortlich ist.

F.LENZ (1936) diskutierte die Möglichkeit, daß unterschiedliche Erscheinungsformen der Huntingtonschen Chorea durch verschiedene dominante Gene verursacht sein könnten. Wenn dem so wäre, müßte man vielleicht in Geschwister-schaften und in der Generationsfolge verschiedener Familien den familientypischen Sonderformen des klinischen Bildes zugeordnete Verschiebungen des durchschnittlichen Erkrankungsalters finden. Aus Familienuntersuchungen von OEPEN (1966) ergab sich kein Befund, der für eine Poly-genie der Chorea Huntington oder für (theoretisch mög-liche) Änderungen der spezifischen Wirkung des Haupt-genes selbst sprechen würde. Die beobachteten Atypien ließen sich auf die zusätzliche Wirkung anderer Gene und exogener Faktoren beziehen.

- b) Eine manchmal überraschende Ähnlichkeit des Erkrankungs- und Sterbealters bei Geschwistern, seltener bei Eltern und Kindern, fiel auch OEPEN (1966) auf. Er überlegt da-zu unter anderem: "Allele Gene entfalten ihre Wirkung weitgehend am gleichen Substrat und mit gleichem Effekt. Insofern dürfen die durch das Gen der Huntingtonschen Chorea gestörten Partialfunktionen nicht unabhängig von seinem Normalallel gesehen werden. Gerade in diesem nicht-mutierten Gen stimmen nun Geschwister oft, ein Proband und der erkrankte Elternteil nie überein. Die größere Ähnlichkeit des Erkrankungsalters und Sterbealters von Geschwistern läßt deshalb einen Einfluß des nicht-mutier-ten Allels möglich erscheinen."

Dieses "Normal-Allel" können erkrankte Kinder niemals von ihrem erkrankten, sondern immer nur von ihrem gesunden Elternteil bekommen haben. Der kranke Elternteil und sei-ne kranken Kinder können dieses Gen deshalb nicht gemein-

sam besitzen. Hingegen haben Geschwister zu 50% die Chance das gleiche "Normal-Allel" zu haben. Daraus kann man schließen, daß erkrankte Geschwister hinsichtlich der modifizierenden Wirkung dieses "Normal-Allels" untereinander ähnlicher sein müssen als der choreatische Elternteil und seine kranken Kinder.

Für die Dystrophia myotonica hat PENROSE (1947/48) eine solche modifizierende Wirkung des Normal-Allels nachgewiesen: Die Korrelation des Erkrankungsalters von Geschwistern liegt hier wesentlich höher als die von Eltern und Kindern. Seine gefundenen Werte stimmten mit den theoretisch erwarteten Korrelationskoeffizienten genau überein.

Nach unseren Befunden unterscheidet sich die Korrelation des Erkrankungsalters in Geschwisterschaften nicht von der in entsprechenden Elter-Kinder-Gruppen. Der Verdacht, die Ähnlichkeit des Erkrankungsalters bei Geschwistern mit Chorea Huntington könne durch das zugehörige "Normal-Allel" mitbedingt sein, findet in unseren Untersuchungsergebnissen keine Stütze.

- c) Es ist nun naheliegend, an Faktoren zu denken, die sowohl bei dem erkrankten Elternteil als auch bei seinen choreatischen Kindern ihre Wirkung entfalten. Bei diesen Faktoren könnte es sich um Erbanlagen handeln. Solche, "Modifikationsgene" genannte nicht-allele Gene, können die phänotypische Wirkung eines Hauptgenes verstärken, abschwächen oder auch modifizieren, ohne sich sonst phänotypisch zu manifestieren: Allein zeigen sie nur geringe oder gar keine Effekte.

Auch PENROSE (1954) und OEPEN (1966) diskutieren, daß die Variationsbreite des klinischen Bildes der Huntingtonschen Chorea durch autosomale modifizierende Gene bedingt sein könnte. Aus unseren Befunden ergibt sich nichts, was dieser Annahme widerspräche.

Für die Dauer der Krankheit konnten wir allerdings zwischen Geschwistern und Eltern und Kindern keine engeren Beziehungen als bei Nichtverwandten feststellen. Die Steuerung der Krankheitsdauer durch modifizierende Gene ist deshalb wenig wahrscheinlich - es sei denn, man könnte an einem noch größeren Material unter Berücksichtigung des Geschlechtes der Geschwister und des kranken Elternteils auch innerhalb dieser Gruppe noch eine Korrelation nachweisen.

- d) In wie weit Umwelteinflüsse den Krankheitsbeginn variieren, läßt sich schwer abschätzen. Es wäre auch in diesem Falle zu erwarten, daß die Korrelation zwischen Geschwistern enger wäre als die zwischen Eltern und Kindern, da zwei verschiedene Generationen stärker unterschiedlichen Umwelteinflüssen ausgesetzt sein könnten als verschiedene Personen einer Geschwisterreihe. Außerdem muß man zu bedenken geben, daß sich Geschwister z.Zt. des Krankheitsausbruches in den seltensten Fällen noch innerhalb der Familie befinden. Falls das umgebende "Milieu" Einfluß auf die Manifestation haben sollte, wäre er statistisch schwer zu objektivieren.

Bei einer Korrelation des Erkrankungsalters, die nur durch Umwelteinflüsse zustande kommt, müßte man nach HALDANE (1941) r-Werte von weit unter 0,5 erwarten. In unserer Untersuchung konnten engere Beziehungen gefunden werden ($r = 0,55$ bis $0,57$).

Für die Dauer der Krankheit haben exogene Faktoren eine größere Bedeutung. Sicher muß man in Rechnung ziehen, daß heute außer Hyperkinesen und Psychosen auch der Allgemeinzustand der Choreatiker durch therapeutische Maßnahmen, wenn auch nur symptomatischer Art, günstig zu beeinflussen ist. Es wäre denkbar, daß diese Therapie, die dem Choreatiker wieder Kontakt zur Umwelt schafft und ihm seine Krankheit über lange Zeit hin erträglicher

macht, eine Erhöhung der Lebenserwartung und somit eine längere Krankheitsdauer zur Folge hat.

Ebenso müssen bei der ätiologisch-pathogenetischen Deutung der Krankheitsdauer und des Sterbealters die unmittelbaren Todesursachen besondere Berücksichtigung finden. LANDZETTEL (1961) stellte die Todesursache von 393 Choreatikern zusammen: Nur 42,5% starben an den unmittelbaren Folgen der Chorea Huntington, 27,6% an interkurrierenden Erkrankungen und ca. 30% starben an Krankheiten, die ursächlich nicht mit der Chorea zusammenhängen. Das sind natürlich Faktoren, die eine positive intrafamiliäre Korrelation der Krankheitsdauer verdecken könnten und bei einer späteren Untersuchung nach Möglichkeit berücksichtigt werden sollten.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Am erweiterten Material konnten die Ergebnisse der statistischen Untersuchungen von WENDT, LANDZETTEL und UNTERREINER (1959 u. 1961) über die Durchschnittswerte des Erkrankungsalters, des Sterbealters und der Krankheitsdauer bei der Huntington'schen Chorea bestätigt werden.

Es wird nochmals darauf hingewiesen, daß man bei der Berechnung dieser Werte unbedingt auf sogenannte "abgeschlossene Geburtsjahrgänge" zurückgreifen muß, wenn man größere Fehler vermeiden möchte.

Folgende Daten konnten ermittelt werden:

Das durchschnittliche Erkrankungsalter für 802 Choreatiker der Geburtsjahrgänge 1870-1899 beträgt 43,39 Jahre, das durchschnittliche Sterbealter für 759 Choreatiker der Geburtsjahrgänge 1870-1889 ist 56,59 Jahre, und die durchschnittliche Krankheitsdauer für 421 Choreatiker der Geburtsjahrgänge 1870-1889 wurde mit 12,68 Jahren berechnet.

Es konnten durch die Untersuchung für diese Durchschnittswerte keine Geschlechtsunterschiede gefunden werden.

Da wegen der weitreichenden Verteilung der Einzelwerte diese Durchschnittswerte nur geringe praktische Bedeutung besitzen, wurde geprüft, ob sich eine intrafamiliäre Korrelation nachweisen läßt.

Ein Vergleich der Erkrankungsalter mit Hilfe der Varianzanalyse ergab, daß Geschwister ein ähnlicheres Erkrankungsalter besitzen als Nichtgeschwister und daß sich choreatische Eltern und ihre kranken Kinder hinsichtlich des Manifestationsalters genauso ähnlich verhalten wie Geschwister.

Für die Dauer der Krankheit konnten allerdings zwischen Geschwistern und Eltern und ihren Kindern keine engeren Beziehungen als bei Nichtverwandten gefunden werden.

Es wird eingehend über die Ursachen, die eine intra-familiäre Korrelation des Erkrankungsalters bedingen könnten, diskutiert. Die Steuerung des Manifestationsalters durch "Modifikationsgene" wird für möglich gehalten.

Für die Praxis ergibt sich aus diesen Untersuchungen folgender Hinweis: Bei Beantwortung der Frage nach dem voraussichtlichen Erkrankungsalter eines Choreagefährdeten, sollte der beratende Arzt nicht das durchschnittliche Erkrankungsalter der Huntingtonschen Chorea angeben, sondern sollte sich vielmehr auf bekannte Erkrankungsalter innerhalb einer Familie stützen.

F) L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- Beeton, M. u. K. Pearson: On the inheritance of the duration of life, and on the intensity of natural selection of man. Biometrika (Lond.) 1, 50-89 (1901)
- Bell, J.: Nervous diseases and muscular dystrophies. Part I: Huntington's Chorea. In: The treasury of human inheritance 4, 1-67, Cambridge, Univ. Press 1934
- Boeters, H.: Erbkleiden des Nervensystems beim Menschen. VIII. Kreis der Huntingtonschen Chorea. In: Just: Hdb. Erbbiol. Bd. 5, Teil I, 130-139, Springer Berlin 1939
- Bresch, C.: Klassische und molekulare Genetik. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1964
- Davenport, C.B. u. E.B. Muncey: Huntington's Chorea in relation to heredity and eugenics. Amer. J. Insan. 73, 195-222 (1916)
- Entres, J.L.: Zur Klinik und Vererbung der Huntingtonschen Chorea. Monogr. Neurol. Psychiatr. Heft 27, Springer Berlin 1921
- Entres, J.L.: Der Erbveitstanz (Huntingtonsche Chorea). Erbbiologischer Teil. In: Gütt: Hdb. Erbkrankh. Bd. 3, 243-262, Thieme Leipzig 1940
- Fisher, R.A.: Statistische Methoden für die Wissenschaft. Oliver and Boyd, Edinburgh 1956

- Geigy Basel Documenta Geigy: Wissenschaftliche Tabellen. 1962
- Haldane, J.B.S.: The relative importance of principal and modifying genes in determining some human diseases.
J.genet. (Cambridge) 41, 149-157 (1941)
- Hallervorden, J.: Huntingtonsche Chorea (Chorea chronica progressiva hereditaria).
In: Henke u. Lubarsch: Hdb. spez. path. Anat. u. Histol., Bd. 13, Teil I, Bandteil A, 793-822, Springer Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957
- Hughes, E.M.: Social significance of Huntington's Chorea.
Amer. J. Psychiatr. (Baltimore) 4, 537-574 (1925)
- Huntington, G.: On Chorea.
Med. and Surg. Reporter (Philadelphia) 26, 317 (1872)
Deutsche Übersetzung durch:
Steyerthal, A.: Arch. Psychiatr. 44, 656-668 (1908)
- Kehrer, F.: Erblichkeit und Nervenleiden.
Monogr. Neurol. Psychiatr. Heft 50, Springer Berlin 1928
- Kehrer, F.: Der Erbveitstanz. (Huntingtonsche Chorea). Allgemeiner und klinischer Teil. In: Gütt: Hdb. Erbkrankh. Bd. 3, 183-242, Thieme Leipzig 1940
- Koch, G.: Krankheiten mit vorwiegender Beteiligung des extrapyramidalen Systems.
In: Becker: Humangenetik. Ein kurzes Handbuch. Bd. 5, Teil 1, 130-207, Thieme Stuttgart 1966

- Koller, S.: Allgemeine statistische Methoden in
speziellem Blick auf die menschliche
Erblehre.
In: Just: Hdb. Erbbiol. Bd. 2, 112-
212, Berlin Springer 1940
- Landzettell, I.: Erkrankungsalter, Krankheitsdauer
und Sterbealter bei der Huntington-
schen Chorea.
Inaug.-Diss. Marburg 1961
- Landzettell, H. J.: Statistische Untersuchungen zur
Klinik der Huntingtonschen Chorea.
Inaug.-Diss. Marburg 1961
- Lenz, F.: Erbliche Nervenleiden.
In: Baur-Fischer-Lenz: Menschliche
Erblehre, Bd. 1, 503-525, Lehmann
München 1936
- Oepen, H.: Zur Frage der genetischen Einheit
der Huntingtonschen Chorea.
Klin. Wschr. (Berlin) 40, 709 (1962)
- Oepen, H.: Zur Phänogenese der Huntingtonschen
Chorea.
Vortrag, gehalten vor der Medizinischen
Gesellschaft Marburg am 3.5.65
- Oepen, H.: Klinisch-genetische Untersuchung
zur Phänogenese der Huntingtonschen
Chorea.
Habilitationsschrift 1966
- Ørbeck, A. L. u. Th. Quelprud: Setesdalsrykka (Chorea progres-
siva hereditaria).
Skrifter utgitt av det Norske Videns-
kaps-Akademi Oslo, 1. Mat.-Naturv.
Klasse No. 1, Oslo 1954

- Panse, F.: Die Er chorea.
Sammlung psychiatr.u.neurol.Einzeldarstellungen Bd.18, 1-272 Thieme Leipzig 1942
- Pearson, E.S. u. H.O.Hartley: Biometrika tables for statisticians. Vol.I, Cambridge Univ.Press 1966
- Penrose, L.S.: The problem of anticipation in pedigrees of dystrophia myotonica.
Ann.Eugen.(Lond.) 14, 125-132 (1947/49)
- Penrose, L.S.: Huntington's Chorea.
In: Sidgwick and Jackson: The Biology of mental defect. London 1949
- Reed, T.E. u. J.H.Chandler: Huntington's chorea in Michigan.
Amer.J.Human Genet. (Balt.) 10, 201-225 (1958)
- Reed, T.E. u. V.Neel: Huntington's Chorea in Michigan.
Amer.J.Human Genet. (Balt.) 11, 107-136 (1959)
- Sjögren, T.: Vererbungsmedizinische Untersuchungen über Huntingtons Chorea in einer schwedischen Bauernpopulation.
Zschr.menschl.Vererb.-Konstit.lehre Berlin 19, 131-165 (1936)
- Steyerthal, A.: Über Huntingtonsche Chorea. (Übersetzung des Vortrages von G.Huntington).
Arch.Psychiatr.Berlin 44, 656-668 (1908)
- Streletzki, F.: Psychosen im Verlauf der Huntington-schen Chorea unter besonderer Berücksichtigung der Wahnbildungen.
Arch.Psychiatr.u.Zschr.Neurol. Berlin 202, 202-214 (1961)

- Vogel, F.: Lehrbuch der allgemeinen Humangenetik.
Springer Berlin-Göttingen-Heidelberg
1961
- Wendt, G.G., H.J.Landzettel u.I.Unterreiner: Das Erkrankungs-
alter bei der Huntingtonschen Chorea.
Acta genet.statist.med. (Basel) 2,
18-32 (1959)
- Wendt, G.G.: Praktische Erfahrungen bei der Samm-
lung aller Fälle von Huntingtonscher
Chorea aus dem Bundesgebiet.
In: Die Mutationsrate bei Versuchs-
tieren und beim Menschen. Heft 17 der
Schriftenreihe "Strahlenschutz" des
Bundesministeriums für Atomkernener-
gie und Wasserwirtschaft. München
1960
- Wendt, G.G., I.Landzettel u.K.Solth: Krankheitsdauer und
Lebenserwartung bei der Huntington-
schen Chorea.
Arch.Psychiatr.u.Zschr.Neurol.Berlin
201, 298-312 (1960)
- Wendt, G.G., K.Solth u.H.J.Landzettel: Kinderzahl, Erkrankungs-
alter und Sterbealter bei der Hunting-
tonschen Chorea.
Anthrop.Anz. Stuttgart 24/4, 299-309
(1961)
- Wendt, G.G.: Die Fruchtbarkeit von Kranken mit
Huntingtonscher Chorea.
Proceedings of the second internatio-
nal Congr.of Human Genetics, Rom 1961
Vol. II, S. 1083
- Zolliker, A.: Die Chorea Huntington in der Schweiz.
Schweiz.Arch.Neurol.Zürich 64, 448-
457 (1949)

G) A N H A N G

Fam.-Nr.	Kenn-Nr.	Name
62	2197	Hornung

Name, bei Frauen: Geburtsname, Vorname, **Hornung, geb. Müller Maria** Wehrda
 Geburtsort: **Krs. Marburg**
 Hesse

Anschrift (mit Datum): **Heidelberg, Bahnhofstr. 3 (1931)** Schneiderin
 Beruf:

1934
 Beginn:

ja 6.8.1921 Heidelberg 3
 Verheiratet: Wann, wo? Zahl der Kinder:

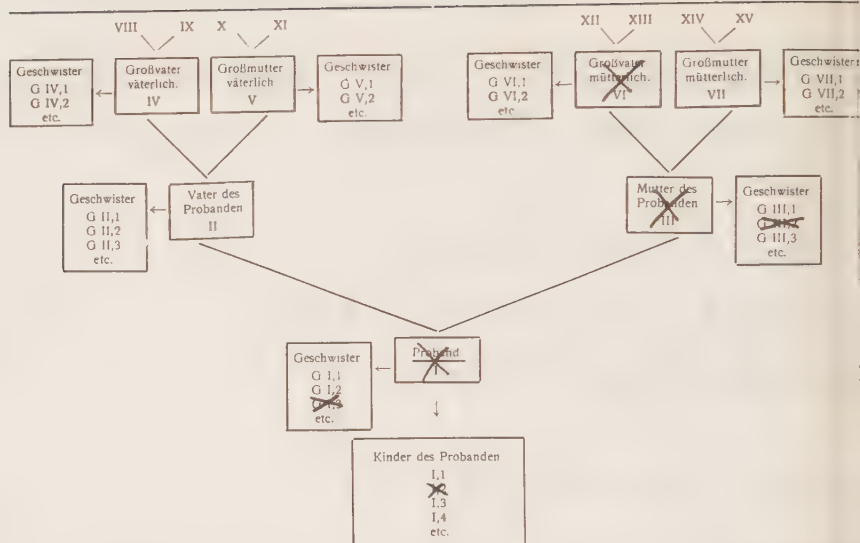
Adolf H. * 23.3.1892 † 3.2.1956
 Name und Anschrift des Ehepartners:

7.12.1940 Wiesloch
 Falls Proband verstorben ist, Sterbedatum und Ort:

Diagnose: Chorea Huntington

Klinikaufenthalt: UNK Heidelberg : 4.5.1935 - 26.6.1935
 LKH Wiesloch : 27.6.1935 - 3.9.1935
 " : 7.11.1936 - 7.12.1940

Kennziffer d. Stammtafel	Geschlecht	Name Vorname	Geburtsdag Geburtsort	Adresse (mit Datum)	Krank ja/nein	Beginn	Sterbedatum- und -ort	Sonstiges
II	♂	Müller Georg	27.7.1858 Wehrda Krs. Marburg Hessen		nein		20.9.1918 Wehrda	† Ursache: Herzleiden, Kreislaufversagen
III	♀	Müller geb. Kurtz Emma	17.4.1861 Gopfelden Krs. Marburg Hessen		ja	1900	3.7.1906 Marburg	† Urs: Kreislaufversagen, Marasmus bei Ch. H. v.3.2.1903 → † im LHA Marburg



Kennziffer d. Stammtafel	Geschlecht	Name Vorname	Geburts- tag Geburtsort	Adresse (mit Datum)	Krank ja/nein	Beginn	Sterbedatum- und -ort	Sonstiges
I ₁ ♀		Bacher geb. Hornung Frieda	7.2.1921 Heidelberg Bad. Württ.	Heidelberg Bauerstr. 12 (1965)				∞ 2.5.1946 in Nürnberg mit Hubert B. * 9.6.1908 Keine Kinder
I ₂ ♀		Hecker geb. Hornung Inge	13.2.1922 Heidelberg Bad. Württ.		ja	1954	5.7.1961 Wiesloch	∞ 3.4.1944 in Stuttgart mit Heinz H. * 12.7.1922 = P4422 3 Kinder
I ₃ ♂		Hornung Wilhelm	4.5.1926 Heidelberg Bad. Württ.	München Schulstr. 7 (1965)				ledig

♀	Müller Anna	3.6.1882 Wehrda Krs. Marburg Hessen				27.7.1882 Wehrda	
♂	Müller Georg	27.3.1890 Wehrda Krs. Marburg Hessen	Gießen Sommerstr. 1 (1965)				Ledig
♀	Glänzer geb. Müller Emma	26.4.1895 Wehrda Krs. Marburg Hessen	1940: LHA Marburg	ja	1933	5.2.1941 Marburg	oo 27.3.1914 in Wehrda mit Willi G. * 25.2.1890 = P 336 + 6 Kinder
♂	Kurtz Wilhelm	5.6.1882 Kassel Hessen		ja	1872	12.10.1882 Merx- hausen	⚭ Urs.: Veitstanz in LHA Merx- hausen v. 1880 → ⚭
♀	Kurtz geb. Schulz Käthe	12.9.1838 Kassel Hessen	Wehrda Mühlweg 2 (1900)	nein		27.9.1902 Wehrda	
♂	Kurtz Heinrich	3.7.1858 Gopfelden Krs. Marburg Hessen	Gopfelden Nr. 3			12.6.1873 Gopfelden	⚭ Urs.: Schädel- bruch Ledig
♀	Möller geb. Kurtz Alma	12.12.1863 Gopfelden Krs. Marburg Hessen		ja	1905	22.7.1911 Marburg	o 3 Kinder = P 3285 in LHA Marburg v. 7.8.1909 → ⚭

1.) Erkrankungsalter in Geschwisterschaften mit 2 Chorea-tikern

(1.Zahl: älteres Geschwister; 2.Zahl: jüngeres Geschwister)

41/43	44/45	25/37	38/33	33/31	42/45	44/41
44/48	52/48	40/41	52/52	31/36	39/35	43/47
32/35	52/60	55/42	31/54	38/34	42/33	30/47
22/22	26/33	43/45	58/36	28/39	68/44	60/33
21/20	43/58	54/43	34/35	36/48	48/30	38/33
43/40	49/60	41/56	58/54	54/63	60/42	41/52
37/41	37/48	37/39	44/40	57/41	34/32	31/32
63/40	59/57	38/27	23/26	22/24	58/46	29/33
11/12	57/46	30/29	40/56	47/30	56/33	49/48
47/50	32/31	51/45	18/20	44/46	46/37	50/40
33/36	38/38	35/25	49/39	47/45	41/34	19/16
45/42	54/38	32/20	28/38	51/49	26/41	42/43
43/54	49/51	32/32	31/32	18/19	38/28	33/41
38/28	24/17	39/31	37/32	42/36	39/33	37/41
40/23	33/35	45/52	30/23	36/38	34/38	31/39
42/38	44/35	44/56	58/43	34/40	43/39	40/33
30/30	36/41	41/33	50/50	32/45	21/30	41/50
45/44	44/25	41/38	36/33	33/30	45/46	55/52
50/39	36/40	40/42	33/27	32/47	31/44	30/30
36/40	22/39	50/51	59/54	35/40	39/22	44/45
38/44	48/45	49/33	48/50	30/32	58/48	16/29
34/52	45/44	60/40	49/41	35/44	32/30	58/60
40/41	28/50	28/29	40/31	30/19	39/43	38/40
37/45	33/39	40/54	34/37	35/41	52/56	42/35
51/37	51/52	31/38	36/44	58/51	35/22	36/32
56/35	42/37	40/36	36/39	33/32	24/25	26/25
42/41	37/35	56/42	29/38	33/47	44/51	41/30
27/27	43/54	27/21	40/34	23/16	66/51	33/30
37/47	34/33	43/22	39/41	50/30	28/27	46/35
46/55	55/40	32/23	35/40	50/54	44/38	29/21
40/38	60/61	41/52	19/26	44/34	35/33	52/48
20/25	53/54	45/43	50/40	47/44	40/52	40/35
33/50	41/49	35/29	46/50	33/39	39/36	33/32
27/38	42/40	30/32	30/30			

2.) Erkrankungsalter in Geschwisterschaften mit 3 Choreatikern

29/30/54	47/25/27	44/38/31	43/53/34	35/45/26
33/39/39	26/35/33	34/29/24	49/43/44	31/43/35
32/46/17	44/41/40	46/39/53	44/41/41	39/14/44
51/53/43	32/27/24	41/37/40	33/19/31	33/23/31
43/45/35	64/52/48	45/42/63	30/31/35	33/35/38
42/45/33	45/40/32	41/40/39	32/39/30	58/37/32
60/49/44	50/60/40	45/18/26	43/40/33	58/59/33
38/19/27	44/43/35	56/40/43	40/44/42	47/46/59
48/34/31	38/45/38	17/24/20	59/43/52	40/43/41
27/39/42	41/46/34	49/61/26	27/27/26	39/21/26
48/45/27	57/39/48	30/52/30	6/21/22	32/29/37
21/12/24				

3.) Erkrankungsalter in Geschwisterschaften mit 4 Choreatikern

31/32/38/39	37/43/46/36	40/48/41/38	37/41/39/39
31/42/32/35	41/47/25/36	19/28/22/28	31/36/42/37
54/50/43/48	41/48/42/34	55/36/39/31	40/48/48/33

4.) Erkrankungsalter in Geschwisterschaften mit 5 Choreatikern

44/42/45/39/32	30/41/31/39/41
41/48/42/44/43	45/43/46/40/55

5.) Erkrankungsalter in Geschwisterschaften mit 6 Choreatikern

46/33/34/36/30/29

1.) Erkrankungsalter bei 72 gleichgeschlechtlichen weiblichen Geschwisterpaaren

(1.Zahl: älteres Geschwister; 2.Zahl: jüngeres Geschwister)

45/42	32/35	34/38	30/47	22/22	26/31	68/44
45/43	35/34	54/56	58/54	41/37	37/39	57/41
59/57	23/26	49/38	50/50	45/32	21/30	41/50
36/36	26/40	18/19	38/28	33/41	30/23	36/40
31/44	33/27	30/30	36/40	22/39	50/51	39/22
38/44	33/49	48/50	30/32	45/44	49/40	35/44
18/21	33/36	54/38	32/20	28/29	29/33	57/46
45/53	49/48	42/43	37/47	33/30	30/30	49/41
43/54	21/25	41/30	40/52	56/42	37/35	42/41
50/54	50/40	24/25	56/35	31/38	48/30	45/37
39/43	47/32					

2.) Erkrankungsalter von 53 gleichgeschlechtlichen männlichen Geschwisterpaaren

41/44	51/49	40/41	49/51	47/43	32/32	54/40
39/31	42/33	33/35	28/39	45/52	43/40	42/38
54/63	50/39	60/42	32/47	52/41	59/54	48/32
15/50	38/27	40/41	49/39	24/46	44/56	28/32
58/43	45/39	35/41	22/24	42/38	30/29	34/33
33/39	56/40	50/30	43/22	27/21	33/47	35/40
45/46	25/26	33/32	40/36	60/60	35/41	41/52
42/20	40/42	27/32	41/37			

3.) Erkrankungsalter von 110 verschiedengeschlechtlichen Geschwisterpaaren

33/30	42/36	30/19	33/38	39/33	58/46	48/44
55/50	11/12	52/47	37/40	40/56	52/52	40/23
47/50	31/36	36/38	32/31	35/39	34/38	54/31
31/39	43/45	40/42	60/33	35/40	21/20	48/45
43/58	58/48	36/38	16/29	38/33	34/52	40/44
27/30	34/32	25/31	31/29	58/60	63/40	28/50

31/39	51/45	40/33	60/40	30/30	36/37	41/33
46/37	45/44	38/38	44/25	35/25	33/33	47/45
43/54	41/34	31/32	19/16	38/28	35/33	24/17
45/42	37/32	40/32	23/16	39/36	27/28	46/50
53/54	39/41	34/33	50/33	40/34	27/27	40/35
29/38	47/44	43/45	44/38	27/38	35/33	32/23
55/40	50/51	55/46	46/35	35/33	36/39	34/40
36/32	44/34	35/22	58/51	19/26	51/52	49/60
42/35	56/52	40/38	29/21	30/32	34/37	40/38
27/45	44/35	25/37	37/57	35/36		

Vergleich der Erkrankungsalter von erst- und zweiterkrankten Geschwistern

1. Geschwister			2. Geschwister		
Geb.jahr	Erkr.jahr	Erkr.alter	Geb.jahr	Erkr.jahr	Erkr.alter
1913	1946	33	1921	1951	30
1904	1937	33	1906	1944	38
1895	1940	45	1901	1941	42
1883	1924	41	1885	1929	44
1903	1951	48	1905	1949	44
1891	1943	52	1892	1939	47
1890	1930	40	1907	1948	41
1885	1937	52	1886	1938	52
1899	1930	31	1900	1936	36
1912	1947	35	1913	1952	39
1902	1949	47	1905	1948	43
1916	1948	32	1921	1956	35
1845	1899	54	1851	1891	40
1894	1928	34	1897	1935	38
1891	1945	54	1893	1924	31
1906	1948	42	1907	1940	33
1859	1889	30	1868	1915	47
1928	1950	22	1940	1962	22
1910	1936	26	1912	1943	31
1894	1937	43	1897	1942	45
1898	1926	28	1904	1943	39
1866	1934	68	1881	1925	44
1880	1940	60	1882	1915	33
1925	1946	21	1930	1950	20
1876	1919	43	1885	1943	58
1898	1952	54	1913	1956	43
1906	1941	35	1911	1945	34
1885	1921	36	1899	1937	38

1877	1915	38	1883	1926	33
1898	1941	43	1903	1943	40
1881	1935	54	1883	1939	56
1889	1947	58	1895	1949	54
1876	1930	54	1886	1949	63
1891	1951	60	1898	1940	42
1900	1952	52	1904	1945	41
1905	1946	41	1910	1947	37
1907	1955	48	1910	1942	32
1903	1940	37	1905	1944	39
1900	1940	40	1905	1949	44
1895	1952	57	1904	1945	41
1884	1928	34	1889	1921	32
1903	1934	31	1904	1933	29
1885	1948	63	1887	1927	40
1884	1943	59	1887	1944	57
1891	1929	38	1904	1931	27
1920	1943	23	1931	1957	26
1892	1941	49	1900	1939	39
1905	1954	49	1912	1950	38
1879	1923	44	1884	1940	56
1860	1918	58	1865	1908	43
1903	1934	31	1906	1945	39
1878	1911	33	1883	1923	40
1924	1954	30	1928	1958	30
1888	1923	35	1891	1932	41
1889	1930	41	1892	1925	33
1880	1930	50	1886	1936	50
1873	1918	45	1885	1917	32
1919	1940	21	1928	1958	30
1873	1914	41	1885	1935	50
1880	1925	45	1894	1938	44
1883	1927	44	1888	1913	25
1901	1942	41	1905	1943	38
1861	1897	36	1867	1903	36

1879	1912	33
1878	1929	51
1888	1914	26
1876	1919	43
1889	1938	49
1901	1933	32
1924	1955	31
1927	1945	18
1904	1942	38
1904	1937	33
1894	1932	38
1911	1935	24
1903	1942	39
1907	1944	37
1900	1942	42
1901	1940	39
1893	1948	55
1897	1934	37
1910	1950	40
1892	1925	33
1902	1947	45
1919	1949	30
1905	1941	36
1901	1935	34
1901	1932	31
1901	1943	42
1905	1955	50
1903	1939	36
1890	1930	40
1902	1935	33
1887	1919	32
1907	1938	31
1872	1902	30
1910	1946	36
1899	1921	22

1883	1916	33
1886	1935	49
1894	1934	40
1885	1939	54
1894	1945	51
1901	1933	32
1927	1959	32
1929	1948	19
1909	1937	28
1909	1950	41
1909	1937	28
1913	1930	17
1909	1940	31
1920	1942	32
1904	1940	36
1906	1939	33
1906	1956	50
1900	1940	40
1911	1934	23
1905	1940	35
1903	1955	52
1927	1955	23
1912	1950	38
1906	1944	38
1910	1949	39
1904	1942	38
1907	1946	39
1911	1951	40
1909	1951	42
1909	1936	27
1889	1936	47
1913	1957	44
1877	1907	30
1912	1952	40
1903	1942	39

1895	1945	50	1901	1952	51
1890	1949	59	1893	1947	54
1860	1875	15	1864	1914	50
1897	1932	35	1905	1945	40
1904	1943	39	1918	1940	22
1907	1945	38	1909	1953	44
1885	1933	48	1893	1938	45
1898	1931	33	1899	1948	49
1879	1927	48	1884	1934	50
1876	1906	30	1880	1912	32
1854	1912	58	1854	1902	48
1885	1901	16	1890	1919	29
1865	1899	34	1877	1929	52
1872	1932	60	1874	1914	40
1891	1936	45	1891	1934	44
1855	1904	49	1864	1904	40
1902	1937	35	1904	1948	44
1876	1903	27	1877	1907	30
1881	1906	25	1884	1915	31
1864	1912	58	1868	1928	60
1866	1906	40	1870	1911	41
1879	1907	28	1880	1930	50
1833	1884	51	1834	1879	45
1932	1950	18	1933	1954	21
1874	1910	36	1876	1913	37
1848	1872	24	1850	1896	46
1887	1933	46	1893	1930	37
1902	1935	33	1906	1942	36
1838	1876	38	1840	1878	38
1877	1912	35	1887	1912	25
1902	1949	47	1906	1951	45
1910	1951	41	1920	1954	34
1913	1932	19	1918	1934	16
1900	1935	35	1912	1945	33
1898	1943	45	1901	1943	42

1897	1951	54	1902	1940	38
1909	1941	32	1913	1933	20
1901	1929	28	1903	1935	32
1899	1939	40	1902	1934	32
1929	1957	28	1929	1958	29
1901	1931	30	1902	1921	19
1913	1958	45	1915	1954	39
1895	1917	22	1901	1925	24
1898	1956	58	1899	1945	46
1915	1944	29	1920	1953	33
1948	1959	11	1950	1962	12
1873	1930	57	1881	1927	46
1910	1940	30	1914	1943	29
1877	1917	40	1880	1936	56
1898	1943	45	1908	1961	53
1904	1953	49	1907	1955	48
1886	1933	47	1899	1949	50
1843	1875	32	1847	1878	31
1895	1937	42	1896	1939	43
1883	1920	37	1890	1937	47
1899	1932	33	1904	1934	30
1901	1924	23	1905	1921	16
1861	1895	34	1865	1898	33
1876	1915	39	1889	1925	36
1889	1916	27	1897	1925	28
1875	1908	33	1877	1916	39
1888	1934	46	1899	1949	50
1882	1935	53	1890	1944	54
1870	1926	56	1878	1918	40
1854	1904	50	1856	1886	30
1840	1870	30	1852	1882	30
1842	1881	39	1849	1890	41
1908	1951	43	1912	1934	22
1875	1909	34	1877	1910	33
1891	1940	49	1900	1941	41

1866	1916	50	1876	1909	33
1901	1941	40	1907	1941	34
1903	1930	27	1905	1926	21
1889	1932	43	1890	1944	54
1885	1912	27	1891	1918	27
1896	1917	21	1908	1933	25
1862	1903	41	1875	1905	30
1879	1919	40	1881	1916	35
1871	1904	33	1874	1921	47
1903	1943	40	1908	1960	52
1889	1918	29	1907	1945	38
1878	1925	47	1879	1923	44
1894	1950	56	1903	1945	42
1890	1927	37	1899	1934	35
1907	1949	42	1911	1952	41
1871	1914	43	1887	1932	45
1892	1936	44	1895	1933	38
1882	1932	50	1889	1943	54
1882	1909	27	1887	1925	38
1882	1917	35	1886	1926	40
1859	1894	35	1869	1902	33
1905	1937	32	1907	1930	23
1888	1943	55	1904	1944	40
1874	1924	50	1879	1930	51
1868	1923	55	1881	1927	46
1875	1921	46	1880	1915	35
1881	1926	45	1884	1930	46
1901	1936	35	1912	1945	33
1923	1948	25	1926	1952	26
1894	1944	50	1903	1943	40
1920	1944	24	1926	1951	25
1909	1942	33	1919	1951	32
1854	1890	36	1856	1895	39
1900	1940	40	1902	1938	36
1890	1924	34	1899	1939	40

1902	1958	56	1907	1942	35
1899	1937	38	1901	1931	30
1854	1898	44	1877	1911	34
1908	1943	35	1908	1930	22
1892	1950	58	1893	1944	51
1867	1927	60	1872	1932	60
1894	1925	31	1900	1938	38
1911	1930	19	1913	1939	26
1884	1935	51	1897	1949	52
1891	1940	49	1896	1956	60
1891	1939	48	1899	1929	30
1889	1931	42	1895	1930	35
1849	1905	56	1853	1905	52
1899	1939	40	1910	1948	38
1895	1930	35	1904	1945	41
1897	1926	29	1909	1930	21
1888	1918	30	1901	1933	32
1902	1936	34	1912	1949	37
1878	1919	41	1882	1934	52
1860	1902	42	1860	1880	20
1897	1942	45	1911	1948	37
1805	1845	40	1813	1851	38
1904	1943	39	1906	1949	43
1906	1933	27	1911	1956	45
1876	1920	44	1878	1913	35
1912	1937	25	1918	1955	37
1881	1918	37	1884	1941	57
1880	1920	40	1884	1926	42
1890	1927	37	1892	1924	32
1888	1923	35	1889	1925	36
1901	1928	27	1903	1935	32
1877	1918	41	1881	1917	36

Erkrankungsalter von choreatischen Eltern und ihren choreatischen Kindern

1.) Erkrankungsalter von 201 choreatischen Eltern und je 1 kranken Kind

(1.Zahl: Erkrankungsalter des kranken Elternteiles

2.Zahl: Erkrankungsalter des kranken Kindes)

40-37	53-57	51-45	40-46	24-13	56-41
40-42	61-41	31-27	34-31	54-43	37-28
46-54	58-52	30-39	60-32	44-36	35-26
50-40	51-21	44-48	36-28	60-64	45-46
45-41	29-30	45-43	40-50	49-36	39-41
29-23	39-33	53-42	40-38	37-31	40-28
40-40	50-52	35-39	46-39	36-25	52-42
50-53	60-63	37-41	50-42	42-43	39-30
36-36	44-63	40-54	46-61	44-48	31-28
40-43	40-23	34-37	49-39	60-59	50-39
45-33	49-43	45-50	39-34	43-24	25-21
70-57	28-28	37-30	33-31	41-31	61-43
26-26	34-28	41-33	36-29	47-22	39-33
29-33	39-50	38-34	34-36	36-39	42-37
53-44	36-50	44-44	50-48	44-35	38-29
35-30	47-38	38-31	42-30	40-58	44-34
35-26	45-42	25-15	36-26	43-44	42-47
65-46	37-20	60-29	41-46	39-28	39-32
36-32	54-35	55-36	67-45	20-19	27-13
35-12	38-23	60-48	48-38	52-47	33-18
44-32	34-33	38-45	52-51	57-43	50-37
52-52	44-50	36-49	41-49	49-39	33-25
54-44	40-41	35-23	46-35	52-54	41-32
46-46	32-37	28-29	39-33	32-38	29-27
33-33	41-41	48-32	40-53	44-24	29-28
48-45	30-32	42-37	40-31	47-19	37-38
47-46	26-19	28-39	33-44	38-23	35-36
36-26	41-36	55-56	26-19	45-29	41-24

28-28	32-29	44-47	30-32	50-33	37-32
45-40	24-37	42-28	60-44	67-54	25-13
38-29	24-30	28-23	28-10	25-35	57-41
64-45	39-31	47-34	33-37	39-35	42-41
50-35	47-34	40-36	38-54	40-40	66-44
50-42	61-28	53-51			

2.) Erkrankungsalter von 68 choreatischen Eltern und je 2 kranken Kindern

47-40/34	31-21/30	60-50/50	33-19/18	43-49/33
46-40/60	29-27/30	28-33/30	30-40/41	30-18/20
33-16/23	39-31/33	40-45/42	38-37/25	40-39/33
38-33/38	37-27/45	32-40/41	35-43/47	49-52/34
34-31/36	41-23/26	33-11/12	49-48/31	46-33/42
30-22/22	24-31/26	36-28/39	58-45/43	22-21/20
58-41/35	35-54/43	39-34/35	50-38/33	59-54/58
41-31/38	45-37/41	44-34/44	34-31/29	56-40/63
50-57/59	57-36/40	40-30/30	52-50/40	42-46/47
50-43/22	41-42/43	40-32/32	32-31/32	38-23/30
35-40/35	40-24/27	54-37/41	50-38/42	43-32/20
30-37/32	58-56/53	34-32/38	47-40/52	53-40/35
27-31/39	40-33/41	48-44/45	58-48/48	31-34/40
33-52/48	45-44/45	41-31/39		

3.) Erkrankungsalter von 29 choreatischen Eltern und je 3 kranken Kindern

40-35/30/30	31-21/12/24	43-32/36/17	42-42/37/36
46-39/33/39	48-44/45/41	44-44/49/43	39-26/35/33
42-43/35/31	40-44/41/40	35-31/23/33	42-53/39/46
52-51/54/53	32-33/19/30	51-64/52/48	34-39/14/44
59-35/45/43	40-40/32/45	38-20/19/17	27-34/24/33

43-44/40/42	38-43/40/41	46-45/42/63	48-26/45/35
50-38/45/38	32-26/27/27	53-60/58/65	46-31/32/39
37-34/48/31			

4.) Erkrankungsalter von 7 choreatischen Eltern und je 4 kranken Kindern

36-34/36/30/46	39-46/36/37/43	41-44/35/37/35
44-46/45/43/40	40-30/42/32/35	51-41/25/47/36
40-42/41/48/34		

Krankheitsdauer von Geschwisterschaften

1.) Krankheitsdauer von 109 Geschwisterschaften mit 2 Kranken

(1. Zahl: Krankheitsdauer in Jahren des 1. Geschwisters
2. Zahl: Krankheitsdauer in Jahren des 2. Geschwisters)

12-14	11-20	23-14	25-21	13- 7	8-10
27-15	26- 7	15-10	19- 8	7-14	23-15
6- 3	3- 9	9-12	24-14	6-11	17-17
11- 8	16-13	7-14	27-16	8-19	24-11
21-10	8-13	11-10	6-12	21-19	9-14
11-14	6- 5	9-18	4-12	9-14	11-12
2- 7	13- 7	11-12	14-23	9- 6	6-10
8-12	16-14	13- 6	19- 9	7- 8	7-14
14 -5	6-10	17-12	37-34	14-12	12- 3
19-13	11- 1	7- 8	8-24	6-14	10-11
7-12	16-12	6-10	12-14	23-11	8-11
7- 5	11- 9	13- 7	9-10	16-11	22-19
11-13	8- 3	9- 9	9-14	8-14	21-40
5-11	8-16	7-16	6- 9	1-14	20-16
13-12	10-12	27-10	4- 5	17- 6	1- 7
7-14	7-10	10-18	10-12	15- 4	13-15
10- 4	8- 3	18-14	14- 4	14- 8	15- 6
19-14	15-12	10-11	12-20	8-12	16-14
10-11					

2.) Krankheitsdauer von 20 Geschwisterschaften mit 3 Kranken

9-15- 5	9- 7-17	20-21- 4	18-13-21	18- 1-10
9-11-13	16-18-11	10-20- 5	11-11-12	18-11-11
13-15- 8	5- 6- 8	11-11-10	7- 4-16	15-12-12
14-19- 6	10- 2-18	21- 8-16	12- 9- 9	12-24-18

3.) Krankheitsdauer von 5 Geschwisterschaften mit 4 Kranken

6- 8-15-20

24-10- 8-12

12- 5-13-10

10-13- 3-13

15-11-13- 7

4.) Krankheitsdauer von 2 Geschwisterschaften mit 5 Kranken

10-13-15-12-24

20-10-20-15- 1

Krankheitsdauer von 154 choreatischen Eltern und ihrem 1
kranken Kind

(1.Zahl: Krankheitsdauer in Jahren des Eltern
2.Zahl: Krankheitsdauer in Jahren des Kindes)

7-14	12-11	9-18	11- 6	14- 2	1- 5
15-15	6-12	12-17	11-10	4-11	17- 9
10- 9	10-11	10-29	10-13	20- 5	13-12
15- 6	20-10	10-17	11- 2	12- 4	15-12
5-18	30-12	26-11	10-12	10-18	6-10
26- 6	10-10	9-13	9- 7	20- 6	17-25
10- 5	20-14	19- 6	17-16	16-17	8- 7
15- 8	8-10	14- 9	22-11	4-13	20- 7
14- 8	7-10	34-12	13-10	15- 9	13-10
17- 9	18- 8	12-10	14-10	10-13	6-15
9- 5	8- 8	9-10	16-14	5-15	15-11
16-10	9-16	11- 9	9- 4	21-16	24-21
9- 4	19-12	17- 6	12-13	30-14	14- 7
5-12	17-19	15- 9	20-15	13- 5	11- 7
6-10	13-13	24-18	12-16	13-13	12-12
8-10	11-12	14- 8	8-17	1- 4	23-11
14- 9	16- 4	7- 9	16-16	33-11	11- 6
6-19	18- 8	21-10	8-17	16- 3	14-10
10-13	8- 6	16-10	4-13	12- 6	18-20
16- 7	5- 7	11- 4	5-25	15- 7	6- 7
20-25	12-19	8-14	10-15	22-20	24-11
21-11	5- 8	10- 6	14-22	10-11	10-11
13- 6	11- 1	27-19	6- 4	14- 7	41-11
7-14	4-12	8-19	20-37	10-15	5- 8
9- 3	12- 7	8-13	9-19	5-10	3-13
11-13	8-11	3- 9	2-15		

Herrn Prof.Dr.med.G.G.Wendt sei für die Anregung zu dieser Arbeit und die freundliche Unterstützung bei der Durchführung herzlich gedankt.

Am 19.6.1936 wurde ich, Dorothea Drohm, geb. Berth, als Tochter des Sattlermeisters Gustav Berth und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Gericke in Magdeburg geboren. Von September 1942 bis Juli 1950 besuchte ich die Grundschule in Calbe/Milde. Danach kam ich an die Oberschule in Gardelegen. Nach der Reifeprüfung im Sommer 1954 nahm ich im Herbst mein Medizinstudium an der Berliner Humboldt-Universität auf. Nach vier vorklinischen Semestern bestand ich mein Physikum, und nach 6 klinischen Semestern legte ich am 6.1.1960 in Berlin mein Staatsexamen ab. Danach war ich im Anatomischen Institut der Humboldt-Universität als Assistentin beschäftigt. Nach Beendigung meiner Medizinalassistentenzeit in Marburg und Kassel erhielt ich die Approbation als Ärztin im Dezember 1962. Anschließend arbeitete ich ein Jahr als Assistenzärztin in der Psychiatrie und bin jetzt bei Herrn Prof. Wendt im Institut für Human-genetik tätig.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren
und Dozenten

in Berlin:

Ankermann, Coutelle, Deubner, Dietrich, Dost, Dutz, Felix,
Fischer, Friedrich, Garten, Gietzelt, Günther, Holstein,
Jung, Kaiser-Meinhardt, Kasperson, Kettler, Kirsche,
Kittel, Kraatz, Kranz, Krautwald, Kunz, Laiber, Leonhardt,
Linser, Moeller, Mosler, Münch, Neunhöfer, Nicolai,
Oesterle, Ostapowicz, Pickenhain, Prokop, Rapoport, Renger,
Rothe, Schennetten, Schmidt, Schreiber, Schröder, Schweiger,
Tembrock, Velhagen, Vogler, Waldeyer, Winter, K.Winter,
Zwicker.

